

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1978 - N° 67

**ETUDE ANALYTIQUE
DES RESULTATS D'UNE VACCINATION
ANTITETANIQUE DE MASSE.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Mars 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yves CHAMBERT

né le 24 Novembre 1947

à ORANGE (Vaucluse)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554223_0020

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1978 - N° 67

**ETUDE ANALYTIQUE
DES RESULTATS D'UNE VACCINATION
ANTITETANIQUE DE MASSE.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Mars 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yves CHAMBERT

né le 24 Novembre 1947

à ORANGE (Vaucluse)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 01

ETUDE ANALYTIQUE
DES RESULTATS D'UNE VACCINATION
ANTITETANIQUE DE MASSE.



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 6 Mars 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yves CHAMBERT

né le 24 Novembre 1947

à CRANGE (Vaucluse)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la Thèse:

Président : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Assesseurs: Monsieur le Professeur Agrégé J.C.MOUNIER

Monsieur le Professeur Agrégé G. PROST

Monsieur le Professeur CARRAZ

Monsieur le Docteur CHATAING.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre très respectueuse gratitude pour
l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la
présidence de cette thèse.*

A N O S J U G E S

Monsieur le Professeur Agrégé MONIER

Monsieur le Professeur Agrégé PROST

Monsieur le Professeur CARRAZ

Monsieur le Docteur CHATAING

*Ils nous ont fait l'honneur de juger notre travail.
Nous les prions de trouver ici l'expression de notre
profonde reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur L. LERY

pour l'aide constante et généreuse qu'il a bien
voulu nous apporter tout au long de ce travail.

A Monsieur le Docteur CHATAING

Madame le Docteur ADENOT

Mademoiselle le Docteur RADISSON

Monsieur le Docteur CHEVRE

Madame L. DUC , du C.R.T.S. de LYON

Nous les remercions pour l'accueil chaleureux
qu'ils nous ont réservé et pour la gentillesse
et la compétence avec lesquelles ils nous ont
aidé dans ce travail.

Aux Médecins de l'Hôpital de CREST

les Docteurs : FABRE

MENUDET

SCHEFFER

PERRIN

MONNET

Aux Internes de l'année 1975-1976:

- Colette BENETON

- Jean-Marc CONUS

A tout le personnel hospitalier

A Monsieur le Docteur L. WINTZENRIETH et Madame.

P L A N

ETUDE ANALYTIQUE DES RESULTATS D'UNE VACCINATION ANTITETANIQUE DE MASSE

INTRODUCTION

GENERALITES

I - LE TETANOS

- . Données étiologiques
- . Epidémiologie
- . Données cliniques
 - Symptômes
 - Evolution
 - Complications
- . Diagnostic
- . Traitement
- . Prophylaxie

II - LA VACCINATION ANTITETANIQUE

- 1 - L'anatoxine tétanique
- 2 - Le vaccin antitétanique
 - a) Anatoxine brute
 - b) Anatoxine adsorbée.
- 3 - La législation concernant la vaccination antitétanique et ses insuffisances.
 - a) La loi
 - b) Les insuffisances.
- 4 - Le protocole de la vaccination
- 5 - La tolérance de la vaccination.

CHAPITRE I - LA VACCINATION DE MASSE ORGANISEE PAR LES C.T.S.

I - ORGANISATION GENERALE

- a) Mise en place
- b) Buts de la vaccination
- c) Les moyens mis en oeuvre
- d) Le protocole vaccinal.

II - LA PRODUCTION DES γ -GLOBULINES ANTITETANQUES

- a) Organisation des vaccinations chez les donneurs en fonction des collectes
- b) Problème de la détection des flacons de sang riches en antitoxines
- c) La méthode d'électro-immunodiffusion quantitative
 - 1 - Technique de dépistage d'ENTWISTLE et ELDRIDGE
 - Principe - Mode opératoire - Résultats.
 - 2 - Technique de titrage des antitoxines: l'électrosynérèse.
 - 3 - L'E.I.D. quantitative.
- d) Autres méthodes d'étude des antitoxines tétaniques.

CHAP. II - L'ECHANTILLON

INTRODUCTION

I - LA SELECTION DE L'ECHANTILLON

- a) La population
- b) Répartition géographique de l'échantillon
- c) Critères de sélection

II - REPARTITION GENERALE DE L'ECHANTILLON DE POPULATION CHOISI

III - REPARTITION DES DONNEURS DE SANG DANS CET ECHANTILLON

- a) Généralités
- b) Les donneurs de sang dans cet échantillon
- c) Conclusions.

IV - ETUDE GENERALE DES DONs DE SANG DANS L'ECHANTILLON

- Tableau et Schéma
- Conclusions.

CHAP. III - ETUDE DES REPONSES IMMUNITAIRES APRES LA VACCINATION ET
APRES LE RAPPEL.

INTRODUCTION

I - ETUDE GENERALE

A - Les collectes principales

- 1 - 1 mois après la vaccination
- 2 - 1 mois après le rappel.
- 3 - Conclusions.

B - Les collectes secondaires

- 1 - Etude comparative de l'état immunitaire des sujets au cours des 2ème et 3ème trimestres suivant la vaccination et suivant le rappel.
 - a) Après la vaccination
 - b) Après le rappel.
 - c) Conclusions.
- 2 - Etude comparative de l'état immunitaire des sujets au cours des 2ème, 3ème et 4ème trimestres suivant l'injection de rappel.
 - a) Résultats
 - b) Conclusions
 - c) Résumé.

II - CAS PARTICULIERS

A - Réponse immunitaire tardive à l'injection d'anatoxine

- 1 - Le phénomène constaté
- 2 - Etude du phénomène
- 3 - Conclusions.

B - Evolution d'un taux élevé d'anatoxine antitétanique entraîné par les 2 injections vaccinales ou l'injection de rappel.

- 1 - Présentation de cette étude
- 2 - Tableaux et diagramme
- 3 - Conclusions.

C - Etude de la réponse immunitaire 1 mois après le rappel chez les personnes ayant présenté un taux d'anatoxine supérieur à 6 U.I./ml, 1 mois après la vaccination.

- 1 - Présentation de cette étude.

2 - Tableaux et diagrammes

3 - Conclusions.

D - Action d'une injection d'anatoxine chez des sujets dont le taux d'Atc. antitétaniques est supérieur à 6 U.I./ml

1 - Présentation de l'étude et résultats

2 - Conclusions.

CHAP. IV - ETUDE COMPARATIVE DES REPONSES IMMUNITAIRES EN FONCTION DES
INTERVALLES DE TEMPS SEPARANT LES INJECTIONS D'ANATOXINE ENTRE
ELLES ET CELLES-CI DES COLLECTES DE SANG.

INTRODUCTION

I - REPONSES IMMUNITAIRES EN FONCTION DE L'INTERVALLE DE TEMPS SEPARANT LES INJECTIONS D'ANATOXINE TETANIQUE

A - Entre les 2 injections vaccinales

1 - Présentation de l'étude

2 - Tableaux et diagramme

3 - Conclusions

4 - Intérêt pratique de cette étude.

B - Entre la vaccination et le rappel

1 - Présentation de l'étude

2 - Tableaux et diagrammes

3 - Conclusions

4 - Intérêt pratique de l'étude.

II - REPONSES IMMUNITAIRES EN FONCTION DE L'INTERVALLE DE TEMPS SEPARANT L'INJECTION D'ANATOXINE DE LA COLLECTE DE SANG

A - Temps entre la 2ème injection vaccinale et le prélèvement sanguin

1 - Présentation de l'étude

2 - Tableaux et diagramme

3 - Conclusions

4 - Intérêt pratique de l'étude.

B - Temps entre l'injection de rappel et le prélèvement sanguin

1 - Présentation de l'étude

2 - Tableaux et diagramme

3 - Conclusions

4 - Intérêt pratique de l'étude.

CHAP. V - ETUDE DES REPONSES IMMUNITAIRES EN FONCTION DES GROUPES SANGUINS
A.B.O. et RHESUS DES PERSONNES VACCINEES.

I - PRESENTATION DE L'ETUDE

II - CONCLUSION.

CHAP. VI - PERSPECTIVES D'AVENIR.

Présentation d'un plan de travail prospectif basé sur les données de cette étude rétrospective.

CONCLUSIONS GENERALES

I N T R O D U C T I O N

I N T R O D U C T I O N

Le tétanos est une maladie très ancienne, déjà décrite du temps des Grecs, et dont la symptomatologie, par son caractère à la fois spectaculaire et terrifiant, n'a cessé d'impressionner nos ancêtres, au cours des siècles, comme en témoignent certaines gravures du Moyen-Age. Aujourd'hui encore, le tétanos est une maladie connue de la quasi-totalité de la population française. Mais elle ne fait plus peur, car, pour beaucoup, c'est une maladie rare et dont le pronostic est bénin.

Or le tétanos reste une maladie actuelle et il n'est pas en voie de régression: 600 cas par an, en France, c'est un des taux de morbidité les plus hauts d'Europe. Malgré les progrès importants réalisés dans le traitement grâce aux moyens thérapeutiques modernes, le taux de mortalité de cette maladie est encore élevé: 20 à 30 %.

Il existe un moyen simple, peu coûteux, sans danger et remarquablement efficace dans la lutte contre le tétanos: c'est la vaccination antitétanique. Découverte et mise au point depuis plus de 50 ans, son emploi systématique aurait dû permettre l'éradication de la maladie. Mais elle se heurte à la négligence ou à la méfiance de certains vis-à-vis des vaccinations, méfiance entretenue par l'existence d'accidents survenant au décours d'autres vaccinations moins bien tolérées.

Convaincue de l'efficacité et de l'inocuité de cette vaccination, le législateur l'a rendue obligatoire par une loi qui est, hélas!, trop limitative, parce qu'elle n'envisage pas le cas des adultes non vaccinés ou revaccinés. D'où l'importance de convaincre les populations que le tétanos reste une maladie actuelle qui devrait disparaître, et que le seul moyen d'y parvenir est la vaccination systématique.

C'est dans cette optique que fut mise sur pied, en 1973, la vaccination de masse, organisée par le C.R.T.S. de LYON. Elle se fixe dès le départ le double but de vacciner le maximum de personnes et de produire des immuno-globulines spécifiques antitétaniques humaines. Par son organisation remarquable, par le très grand nombre de personnes qu'elle intéresse et qui, pour beaucoup, sont des donneurs de sang, enfin grâce à la détection systématique de toutes les personnes chez qui elle entraîne un taux élevé d'anticorps antitétaniques, cette vaccination de masse permet d'étudier les variations de l'état immunitaire d'une population soumise à cette vaccination.

Et c'est l'étude rétrospective des résultats de cette vaccination qui fait l'objet de ce travail.

GENERALITES

I - LE TETANOS - RAPPELS SUCCINCTS

. Données étiologiques

Connu depuis très longtemps, puisque déjà décrit par HIPPOCRATE et ARETREE, le tétanos est une maladie infectieuse non contagieuse, due à *Plectridium tétani* ou bacille de NICOLAÏER, qui est un bacille anaérobie, sporulé, gram positif. C'est un germe tellurique qui est aussi fréquent dans le tube digestif de certains herbivores, et dont l'action pathogène est due à la toxine qu'il sécrète.

La porte d'entrée du germe est classiquement la plaie anfractueuse, souillée de terre. Mais la prophylaxie actuelle, mise en oeuvre par le médecin consulté lors de plaies sévères, fait que ce sont les plaies minimales, négligées, qui sont les plus tétanigènes: piqûre d'épine, écharde, contusion sous-unguéal, blessure par clou... etc...

. Epidémiologie

En France, le tétanos est une maladie de la deuxième moitié de la vie: il ne se voit guère avant 50 ans, hormis quelques cas plus précoces chez la femme.

. Données cliniques

- *Symptômes*: La période d'incubation est de durée très variable, de quelques jours à plusieurs années (persistance de spores tétaniques au niveau d'une plaie cicatrisée). Elle est généralement asymptomatique, mais elle peut être marquée par quelques symptômes prémonitoires: picotements de la plaie, fasciculations musculaires au niveau du membre porteur de la plaie tétanigène, etc...

L'apparition du premier signe, le trismus, marque le début de la phase d'invasion. Sa durée, de 24 heures à 10 jours, est classiquement inversement proportionnelle à la gravité de la maladie.

La période d'état est marquée par l'apparition de contractures musculaires plus ou moins généralisées. Elle est donc caractérisée par deux symptômes:

- . Le trismus: maître-symptôme de la maladie. C'est une gêne de plus en plus importante à l'ouverture de la bouche, qui s'accompagne très vite

de dysphagie et de fausses routes, par atteinte des muscles pharyngés, donnant enfin, par atteinte des muscles du visage, le classique "visage sardonique";

- Les contractures musculaires: elles intéressent le tronc, la nuque, le thorax et, à un degré moindre, les membres. Tous les mouvements sont gênés ou impossibles. Il y a des troubles de la ventilation.

Sur ce fond de contracture permanente surviennent les paroxysmes, qui sont une exacerbation très douloureuse des phénomènes précédents, pouvant s'accompagner d'asphyxie et de syncope cardiaque. Ces crises, spontanées ou déclenchées par des stimuli minimes, ne durent que quelques secondes chez un malade qui reste constamment lucide.

- *Evolution:*

Il existe des formes modérées, dans lesquelles des doses minimes de calmants permettent la guérison en trois semaines environ, sans séquelle.

Mais, le plus souvent, l'évolution est grave, imposant l'emploi de doses de calmants beaucoup plus importantes, la mise sous ventilation assistée et parfois même, la curarisation permanente. Si la guérison sans séquelle est parfois obtenue grâce à la mise en oeuvre de moyens thérapeutiques très lourds dans des Unités de Soins Intensifs, la survenue fréquente de complications grève lourdement le pronostic.

- *Complications:*

Elles peuvent se classer en trois groupes:

- + cardio-vasculaires: arrêt cardiaque au cours d'un paroxysme, ou collapsus cardio-vasculaire;
- + viscérales: insuffisance rénale ou hémorragies digestives par ulcère de stress;
- + iatrogènes: complications essentiellement infectieuses.

• Diagnostic

- Le diagnostic positif de la maladie est purement clinique (pas d'examen biologique spécifique);
- Les autres causes de trismus sont:
 - + des causes locales, intéressant les dents et l'articulation temporo-maxillaire;
 - + des causes générales, et en particulier la tétanie.

• Traitement

Actuellement, c'est la 4ème Conférence Internationale sur le tétanos, qui s'est tenue à DAKAR du 6 au 12 avril 1975, qui fait loi en ce domaine (4, 6, 22, 23, 38, 39). Mais de nombreux points restent encore en discussion, notamment au sujet de la séro-anatoxinothérapie en tant que thérapeutique curative du tétanos aigu généralisé.

- *Le traitement symptomatique*

Ce traitement nécessitant des soins intensifs mis en oeuvre dans des Unités spécialisées a, depuis le début des années 60, permis de fortement abaisser le taux de mortalité du tétanos. Il fait appel à :

- + la trachéotomie: elle empêche l'asphyxie par spasme de la glotte;
- + les dépresseurs du système nerveux central ou, en dernier recours, le curare: ils s'opposent aux contractures musculaires;
- + maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et apports nutritionnels suffisants;
- + la ventilation assistée, si nécessaire;
- + le nursing et la kinésithérapie;
- + la prévention de la maladie thrombo-embolique.

- *Le traitement spécifique*

- + la sérothérapie.

Par voie générale, le sérum antitétanique est sans effet sur le traitement expérimental du cobaye. Chez l'homme, il n'y a pas de preuve absolue de son efficacité ou non, mais son utilisation est classique.

Par voie locale intra-rachidienne, les travaux récents d'ILDIRIM sur le chien, puis leur application à l'homme avec des sérums très purifiés et avec des immuno-globulines humaines spécifiques (A. BERTOYE, J.F. BOLOT, D. ROBERT) ont montré une efficacité certaine, avec une diminution de la mortalité tétanique.

- + L'anatoxinothérapie

La vaccination antitétanique doit débiter dès le premier jour de traitement. Elle se fait par 4 injections d'anatoxine à 15 jours d'intervalle.

. Prophylaxie

Elle commence par la mise à plat et la désinfection soigneuse de toute plaie.

La vaccination antitétanique correctement utilisée devrait, par son efficacité absolue et sa tolérance parfaite, entraîner une éradication complète de la maladie.

II - LA VACCINATION ANTITÉTANIQUE

La maladie tétanique n'est pas due au germe, le bacille de NICOLAÏER, mais à l'exotoxine qu'il sécrète. Cette toxine est une substance polypeptidique, de poids moléculaire 150.000, à tropisme neurogène, et dont le pouvoir toxique est l'un des plus puissants connus à ce jour. Elle agit à dose infinitésimale.

La gravité du tétanos tient à ce que la toxine tétanique, fixée sur le système nerveux, ne peut être chassée par aucune thérapeutique. Elle ne peut être neutralisée que lorsqu'elle circule dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien, et seulement par une antitoxine spécifique: le sérum antitétanique. La brèche, cutanée ou muqueuse, porte d'entrée du bacille tétanique, pouvant être minime et passer inaperçue, seul sera parfaitement protégé contre le tétanos le sujet qui aura dans son sang, en permanence, de l'antitoxine en quantité suffisante pour neutraliser la toxine tétanique au fur et à mesure de sa production éventuelle.

Le tétanos lui-même, s'il guérit, ne conférant aucune immunité contre une atteinte ultérieure, seule la vaccination antitétanique est capable d'apporter cette protection permanente.

1 - L'anatoxine tétanique

Tout vaccin antitétanique est une anatoxine qui fut découverte et mise au point en 1923 par Gaston RAMON. Cette anatoxine provient de la transformation de la toxine tétanique en une substance rendue inoffensive par la perte de son pouvoir pathogène, mais conservant ses propriétés immunisantes. Ainsi, injectée dans l'organisme, elle suscitera la production d'anticorps antitétaniques, sans risque de déclencher la maladie.

L'anatoxine est obtenue à partir d'un filtrat d'une culture de bacilles de NICOLAÏER, additionné de formol à 4 p. 1000 et maintenu à la température de 40° C pendant un mois.

Dès 1923, suite à son admirable découverte, G. RAMON, avec Chr. ZOELLER et P. DESCOMBEY, précisa les modalités d'emploi de cette anatoxine, préconisant notamment les trois injections lors de la primo-vaccination et la nécessité des injections de rappel.

2 - Le vaccin antitétanique

Il existe deux types de vaccins antitétaniques: l'anatoxine brute et l'anatoxine adsorbée.

a) *L'anatoxine brute*

C'est toujours la même utilisée depuis sa découverte. Mais elle est aujourd'hui très purifiée.

b) *Les anatoxines adsorbées*

Elles représentent un progrès indiscutable et sont actuellement préférées à l'anatoxine brute. Leur valeur antigénique à volume égal est nettement supérieure à celle de l'anatoxine brute, du fait de l'association à l'adsorbant qui entraîne une forte réaction tissulaire et une résorption plus lente du principe actif. Ces anatoxines adsorbées permettent donc d'obtenir une vaccination plus efficace, avec des doses moins importantes. De plus, comme elles sont encore mieux tolérées que l'anatoxine brute, elles sont utilisables chez l'enfant très jeune (à partir de 3 mois). Seul inconvénient: l'immunité mettrait un peu plus de temps à s'établir avec les anatoxines adsorbées.

La préparation de ces anatoxines nécessite d'abord la purification très poussée de la toxine. Elle élimine les antigènes accessoires et limite donc les réactions indésirables. Ensuite, la toxine est détoxifiée par le formol et adsorbée sur un sel minéral.

L'agent adsorbant est:

- soit le phosphate de calcium: vaccin IPADT de l'Institut Pasteur, seul utilisé dans cette étude;
- soit l'hydroxyde d'aluminium: vaccin de l'Institut Mérieux.

3 - La législation concernant la vaccination antitétanique et ses insuffisances

a) *La loi*

La loi rendant la vaccination antitétanique obligatoire en France concerne trois catégories de personnes:

- les enfants avant l'âge de 18 mois: primo-vaccination complète avec les 3 premières injections et le rappel un an après. Ensuite la loi est muette et ce ne sont que de simples recommandations formulées généralement au conditionnel par l'Académie de Médecine, invitant à pratiquer des injections de rappel à 6 ans, 11 ans et 16 ans, puis chez l'adulte tous les 5 à 10 ans;
- les militaires, appelés ou engagés: loi déjà ancienne puisque datant d'août 1936;
- toutes les personnes assujetties aux dispositions de l'article L 10 du code de la Santé Publique, c'est-à-dire Corps médical et personnel para-médical des établissements publics ou privés, qui doivent bénéficier d'une vaccination complète avec rappel datant de moins de 5 ans.

b) *Les insuffisances*

Elles sont évidentes à la lecture de cette loi trop restrictive: les

sujets des deux sexes au-delà de 40 ans, et les sujets féminins de plus de 20 ans ne sont pas protégés contre le tétanos.

De plus, le protocole vaccinal inscrit (3 injections vaccinales et une injection de rappel 1 an après) interdit en principe toute modification. Est-il nécessaire que la loi précise le protocole, étant donné que les progrès réalisés dans le domaine des vaccins peuvent en imposer d'autres?

4 - Protocole de la vaccination

Classiquement, la vaccination antitétanique se pratique par trois injections vaccinales à trois ou quatre semaines d'intervalle, suivies d'une injection de rappel un an après, puis tous les cinq ans le reste de la vie.

Actuellement, l'expérience (24, 29, 30) a montré qu'avec l'anatoxine purifiée adsorbée sur phosphate de calcium (I.P.A.D.T.) une très bonne réponse sérologique était obtenue avec seulement deux injections vaccinales à un mois d'intervalle lors de la primo-vaccination, suivies, bien entendu, des injections de rappel comme précédemment. C'est d'ailleurs le protocole de vaccination recommandé actuellement par l'Institut Pasteur, et c'est celui qui est observé pour la vaccination de masse faisant l'objet de cette étude.

5 - La tolérance de la vaccination antitétanique

L'anatoxine tétanique est, sans contestation possible, le mieux supporté de tous les vaccins.

Il n'existe pratiquement aucune contre-indication de la vaccination par l'anatoxine tétanique employée seule. Et elle n'a été à l'origine d'aucun accident grave. Quelques rares incidents mineurs sont rapportés dans la littérature (Side Effects of Drug - 1977):

- Réactions locales à type d'érythème et douleur, au niveau du point d'injection;
- Nodules inflammatoires au point d'injection;
- Réactions générales exceptionnelles et toujours minimales (38, 39).

CHAPITRE I

LA VACCINATION DE MASSE ORGANISEE

PAR LE C.R.T.S. DE LYON

I - ORGANISATION GENERALE

a) Mise en place

Devant l'importante quantité d'immuno-globulines humaines nécessitée par le traitement préventif immédiat et curatif du tétanos, les problèmes d'approvisionnement devinrent vite majeurs. Jusqu'alors la production d'immuno-globulines humaines antitétaniques était assurée en grande partie par les laboratoires privés. Il se posait à ce niveau-là un problème d'Ethique médicale. En France, en effet, le recueil, la production et la commercialisation de sang humain et de tous les produits extraits du sang sont assurés par un service public et gratuit, au niveau des Centres de transfusions. Or, les immuno-globulines extraites du sérum humain, faisant partie de ces produits, doivent être préparées par ce Service.

Pour toutes ces raisons, en 1973, les pouvoirs publics prirent l'initiative de réunir en colloque l'ensemble des directeurs des C.T.S. de France pour débattre de ce problème. La décision suivante fut prise: progressivement, la production et la commercialisation des immuno-globulines antitétaniques humaines doivent passer sous le contrôle des C.T.S., et donc être entièrement à leur charge.

Pour mener à bien cette tâche, le C.R.T.S. de LYON adopte une politique de vaccination extensive et décide, par conséquent, d'organiser une vaccination de masse auprès de ses donateurs de sang. Mais celle-ci, initialement organisée pour les collectivités de donateurs de sang, déborde rapidement ce simple cadre. Si bien que toute personne, donneur ou non-donneur, peut, si elle le désire, bénéficier gratuitement et sans aucune contrepartie de cette vaccination.

b) Buts de cette vaccination de masse

L'organisation de cette campagne de vaccination poursuivait deux buts:

- la production d'immuno-globulines antitétaniques homologues en quantité suffisante pour répondre aux besoins;
- l'accroissement de la protection immunitaire de la population française contre le tétanos.

c) Les moyens mis en oeuvre

Une telle organisation nécessita, pour être menée à bien, la mise en place de structures nouvelles. Ainsi, au niveau du Centre de transfusion de LYON, il fut créé un service "VACCINATIONS" comprenant: un médecin à temps complet, et une secrétaire médicale, chargés de l'organisation administrative. Le médecin assure de plus les vaccinations, aidé en cela par plusieurs médecins vacataires.

Dans les laboratoires, un médecin biologiste est chargé de la détection des flacons de sang contenant un taux élevé d'anticorps antitétaniques. Cela nécessite une recherche systématique sur tous les flacons de sang obtenus par les collectes.

En ce qui concerne le matériel, les vaccins, présentés en seringues à usage unique, sont fournis par les directions départementales de la Santé. De même, un effort de propagande a été fait: propagande collective par affiches incitant à la vaccination, et propagande individuelle par des convocations personnelles lors de la primo-vaccination ou des rappels de vaccination.

d) Le protocole vaccinal

Pour cette vaccination de masse, c'est le vaccin adsorbé sur phosphate de calcium (vaccin I P A D T de l'Institut Pasteur) qui fut adopté. La vaccination est pratiquée en deux injections vaccinales à un mois d'intervalle environ, suivies d'une injection de rappel un an après.

Au sujet des antécédents vaccinaux, aucune enquête précise ne put être menée. Aussi furent vaccinés selon ce protocole toutes les personnes qui n'ont jamais été vaccinées, ou dont la dernière injection d'anatoxine remontait à plus de cinq ans, ou qui n'apportaient pas la preuve d'une vaccination correcte et à jour.

II - LA PRODUCTION DES IMMUNO-GLOBULINES ANTITETANQUES

Une fois mises en place l'organisation administrative et les structures matérielles de cette campagne de vaccination, il restait à résoudre les problèmes plus spécifiques de la production des immuno-globulines en quantité suffisante pour répondre aux besoins.

a) Organisation des vaccinations chez les donneurs en fonction des collectes de sang.

L'organisation de cette campagne de vaccination chez les donneurs de sang

venait se greffer sur les structures déjà en place depuis longtemps et parfaitement organisées des collectes de sang. Il a donc fallu adapter les impératifs de la production des immuno-globulines antitétaniques à ces structures.

Pour chaque collectivité de donneurs de sang, rurale ou urbaine, les dates de collecte de sang sont fixées en début d'année pour toute l'année en cours. Pensant que, chez chaque individu, le taux sanguin maximum d'Atc. antitétaniques est obtenu un mois environ après la deuxième injection vaccinale, et un mois aussi après l'injection de rappel, les dates de vaccinations s'imposaient donc en fonction des dates des collectes de sang: la première injection d'anatoxine a lieu deux mois avant la collecte; la seconde injection, un mois plus tard; et l'injection de rappel environ un an après, un mois avant une collecte.

b) Problème de la détection des flacons de sang riches en antitoxines

Afin que les immuno-globulines spécifiques antitétaniques atteignent le titre requis de 125 U.I./ml, le pool de plasmas servant de base à leur préparation doit avoir une concentration en antitoxines suffisamment élevée: pour cela, il doit être constitué de plasmas ayant un titre minimum d'Atc. de 4 U.I./ml. Tous les flacons de sang provenant des collectes devront donc être analysés de façon à sélectionner ces flacons riches en antitoxines. Ce travail nécessite l'emploi d'une technique rapide, économique, applicable à un très grand nombre de flacons et, bien sûr, fiable.

c) La méthode d'électro-immunodiffusion (= E.I.D.) quantitative

C'est la méthode de détection qui est utilisée au C.R.T.S. de LYON. Elle fut mise au point à partir de la technique de la contre-électrophorèse, décrite par J.P. GÖRTZ, de l'Institut National du Sang de BRUXELLES, au cours d'une communication qu'il fit au IXème Congrès national de Transfusion Sanguine de NANCY (30 - 31 mai - 1 et 2 juin 1973). Lui-même avait repris les travaux de J.T. SGOURIS (33). Cette méthode consiste en l'association de deux techniques: la technique de dépistage d'ENTWISTLE et ELDRIDGE (16) et la technique d'électrosynérèse.

1 - *Technique de dépistage d'ENTWISTLE et ELDRIDGE*

Ces deux auteurs conseillèrent l'utilisation de cette méthode d'E.I.D. pour la recherche des Atc. antitétaniques précipitants.

- Principe: il consiste à provoquer la migration, sous l'influence d'un champ électrique, de l'antigène et de l'anticorps l'un vers l'autre en milieu gélifié. Une réaction de précipitation spécifique se produit lorsque les deux réactifs se rencontrent. L'anatoxine tétanique migre vers le pôle positif, l'antitoxine vers le pôle négatif.
- Mode opératoire: la nécessité de tester quotidiennement un nombre élevé de sérums a fait rechercher un dispositif aisément réalisable et économique: Gel d'agarose coulé sur des plaques de verre. Des godets sont obtenus par perforation et aspiration de la gélose, formant des puits de 3 mm de diamètre et distants de 8 mm, disposés en deux rangées. Du

côté de l'anode sont placés les sérums à étudier, et du côté de la cathode l'anatoxine de référence (Institut Pasteur) utilisée à la concentration de 6 L.F./ml. Les plaques de gel sont disposées dans la cuve pour électrophorèse, leur grand axe parallèle au courant électrique, pendant 45 mn, sous un voltage de 300 V. et une intensité de 50 mA.

- Résultats: la lecture des précipités est effectuée immédiatement sur fond noir, à l'aide d'un éclairage latéral. Le résultat positif est indiqué par un arc de précipitation net et fin dont la position est fonction de la concentration en antitoxines tétaniques du sérum étudié.

2 - *Technique de titrage des antitoxines tétaniques: l'électrosynérèse*

Comme il est dit à la fin du paragraphe précédent, le taux d'antitoxines tétaniques contenu dans un sérum est fonction de la distance qui sépare le puits-sérum de l'arc de précipitation. Plus le titre est élevé, plus cette distance sera grande, et réciproquement. La détermination du titre est faite par référence à une courbe étalon, fournie par un sérum étalon antitétanique: "Serum Staten Institute of Copenhagen". On n'étudie dans ce cas qu'un seul sérum qu'on dilue: 1/1, 1/2, 1/4... La courbe-étalon est elle aussi réalisée en diluant le sérum étalon.

Pour chaque dilution d'un sérum à étudier, la distance D est appréciée grâce à une microloupe, et le titre du sérum en U.I./ml est obtenu en se rapportant à la courbe-étalon.

3 - *L'E.I.D. quantitative*

Le but de la technique recherchée n'étant pas d'obtenir un résultat d'une grande précision, mais plutôt de dépister les plasmas dont le titre d'antitoxines tétaniques est supérieur à 6 U.I./ml, c'est-à-dire utilisables pour la fabrication des immuno-globulines spécifiques, c'est l'E.I.D. quantitative qui fut retenue. C'est la technique d'ENTWISTLE et ELDRIDGE modifiée qui, par l'utilisation d'un sérum-étalon, permet de classer les sérums testés, par rapport au titre d'antitoxines qu'ils présentent:

- sérums dont le taux est inférieur à 6 U.I./ml
- sérums dont le taux est compris entre 6 et 8 U.I./ml
- sérums dont le taux est supérieur à 8 U.I./ml.

d) *Autres méthodes d'étude des antitoxines tétaniques*

Ce sont des méthodes qui sont généralement beaucoup plus précises et qui ont l'avantage de ne pas présenter le phénomène de zone qui peut fausser les résultats lorsque les titres d'antitoxines sont très élevés.

Mais les techniques auxquelles elles font appel sont, soit trop longues à réaliser, soit trop coûteuses pour être appliquées au dépistage systématique, concernant un très grand nombre de flacons.

- Techniques réalisables "in vivo" chez l'animal; elles sont basées sur une réaction de neutralisation de la toxine.

Cette méthode sert de référence à la définition de l'unité internationale d'antitoxine tétanique. Elle est régulièrement employée dans les laboratoires du C.R.T.S. de LYON pour contrôler l'exactitude des résultats fournis par la méthode d'E.I.D. quantitative.

- Techniques réalisables "in vitro"; elles font appel à des réaction de:
 - . Hémagglutination passive
 - . Double diffusion en gel
 - . Immunodiffusion radiale selon MANCINI
 - . Agglutination passive (particules de latex).

C H A P I T R E I I

L' E C H A N T I L L O N

C'est l'analyse des résultats de cette vaccination de masse qui constitue l'objet de cette étude. Il n'est pas question d'une étude générale tentant de faire apparaître l'ensemble des résultats de cette campagne à travers des chiffres plus ou moins abstraits et d'interprétation toujours difficile à l'échelon individuel. Mais c'est la réaction de chaque individu à la vaccination anti-tétanique qui est prise en compte, et cela pendant un intervalle de temps fixé à deux ans. Par conséquent, cette étude ne concerne que des collectes de sang ayant eu lieu après la vaccination et avant la fin de la première année suivant le rappel. Ces résultats individuels, une fois regroupés selon des critères connus et précis, permettent des conclusions plus générales.

Le premier travail de cette étude consiste en la sélection d'un échantillon de population sur lequel elle portera.

I - LA SELECTION DE L'ECHANTILLON

a) La population

Cet échantillon fut sélectionné parmi la population des donneurs de sang ayant subi la primo-vaccination complète, c'est-à-dire les deux injections d'anatoxines tétaniques (IPAD.T) à un mois d'intervalle, suivies d'une injection de rappel un an après. Furent écartées de cet échantillon toutes les personnes dont la vaccination fut incomplète ou exécutée dans des délais "anormaux", suite à un oubli.

Etant donné la propagande faite dans les collectivités en faveur de la vaccination antitétanique, de nombreuses personnes, même non donneurs de sang, profitèrent de ces services offerts gratuitement et se firent vacciner.

b) Répartition géographique de l'échantillon

La vaccination de masse organisée à partir du C.R.T.S. de LYON intéresse des populations de donneurs sanguins du Rhône et de l'Ain. L'échantillon sélectionné pour cette étude comporte donc des collectivités de donneurs de sang de ces

deux départements. Elles sont réparties en deux groupes dont la distinction sera faite tout le long de cette étude:

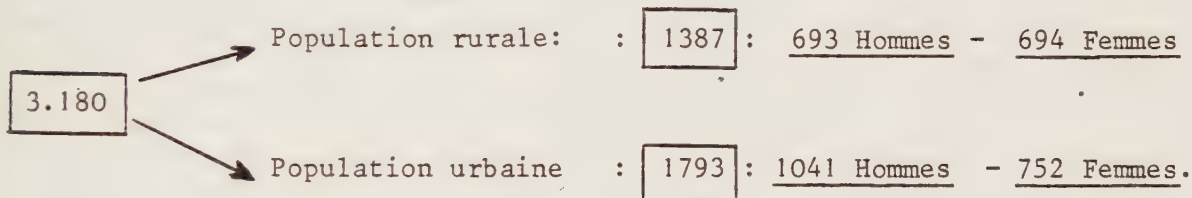
- *Collectivités urbaines*: ce sont des donneurs de sang faisant partie d'entreprises de LYON ou de la proche banlieue.
- *Collectivités rurales*: formées par les donneurs de sang des bourgs ou villages de la campagne du Rhône et de l'Ain.

c) Critères de sélection:

Aucun critère ne fut retenu pour cette sélection. C'est donc le hasard qui préside au choix parmi la population des donneurs de sang ayant subi la vaccination complète (deux injections d'anatoxine et une injection de rappel). Tout au plus il fut recherché un équilibre dans l'échantillon entre les populations féminine et masculine et entre les populations rurale et urbaine.

II - REPARTITION GENERALE DE L'ECHANTILLON DE POPULATION CHOISI

Cette étude porte sur un échantillon de population d'un effectif total de 3180 personnes, qui se répartissent comme suit:



III - REPARTITION DES DONNEURS DE SANG DANS CET ECHANTILLON

a) Généralités

Ce paragraphe fournit l'occasion de citer les critères en fonction desquels peuvent être classés les individus de l'échantillon choisi. Ils sont au nombre de trois, et se retrouvent en permanence dans toute cette étude, quel que soit le paramètre étudié. Ces critères sont:

- *le sexe* : les résultats des hommes et des femmes sont présentés séparément.
- *l'âge*: il permet de classer les individus en quatre classes d'âge:
 - . Classe 1 : de 20 ans à 29 ans
 - . Classe 2 : de 30 ans à 39 ans
 - . Classe 3 : de 40 ans à 49 ans
 - . Classe 4 : de 50 ans à 59 ans.

- *La zone d'habitation:* résultats distincts pour chaque type de population: rurale et urbaine.

Ceci permet de construire le tableau-type sous la forme duquel seront présentés tous les résultats de cette étude:

- le tableau est partagé en deux parties égales par un trait vertical; à gauche les résultats concernant les hommes; à droite, ceux intéressant les femmes.
- Dans chacune de ces moitiés de tableau, quatre colonnes verticales identiques pour les quatre classes d'âge.
- Enfin, pour chaque paramètre étudié, et si cela est intéressant, la distinction entre les deux types de population (rurale et urbaine) se fait par deux tableaux identiques à celui décrit dans les lignes ci-dessus.

Enfin, ces tableaux sont le plus souvent accompagnés de diagrammes facilitant les comparaisons, et faisant apparaître ce qu'il y a de significatif dans chaque tableau.

b) Etude des donneurs de sang dans cet échantillon

Les tableaux 1, 2 et 3 montrent la répartition de la population de l'échantillon choisi, en fonction du sexe, de l'âge et du lieu d'habitation (1ère ligne de chaque tableau). Ensuite, dans chaque catégorie, apparaît le nombre de donneurs sanguins (2ème ligne de chaque tableau): c'est-à-dire le nombre de personnes qui, ayant subi la vaccination complète par les soins du C.R.T.S. de LYON, ont fait au moins un don de sang à l'une des collectes à laquelle cette étude s'est intéressée. Puis le tableau indique les pourcentages de donneurs de sang, dans chaque catégorie (3ème ligne). Enfin, un total partiel regroupe les chiffres des hommes d'une part, et des femmes d'autre part (4ème ligne).

Tableaux : 1, 2 et 3.

Ex. de tableau : Tableau 1

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
Effectif total	352	524	520	338	389	391	415	251
Nombre de donneurs	201	276	277	182	198	252	271	145
Pourcentage de donneurs	57,10 %	52,67	53,27	53,85	50,90	64,90	65,30	57,77
Total Partiel	936 donneurs/1734 = 53,98 %				866 Donneurs/1446 = 59,89 %			

TOTAL : 1.802 Donneurs/3.180 = 56,67 %.

POPULATION GENERALE

TABL. 1

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	352	524	520	338	389	391	415	251
B	201	276	277	182	198	252	271	145
C	57,10 %	52,67	53,27	53,85	50,90	64,45	65,30	57,77
D	936/1734		53,98 %		866/1446		59,89 %	

TOTAL : 1802/3180 = 56,67 %

POPULATION RURALE

TABL. 2

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	108	188	244	153	118	200	237	139
B	87	142	178	111	75	162	178	95
C	80,56 %	75,53	72,95	72,55	63,56	81,00	75,11	68,35
D	518/693		74,75 %		510/694		73,49 %	

TOTAL: 1028 / 1387 = 74,12 %

POPULATION URBAINE

TABL. 3

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	244	336	276	185	271	191	178	112
B	114	134	99	71	123	90	93	50
C	46,72 %	39,88	35,87	38,38	45,39	47,12	52,25	44,64
D	418 / 1041		40,15 %		356 / 752		47,34 %	

TOTAL : 774 / 1793 = 43,17 %

POPULATION GENERALE

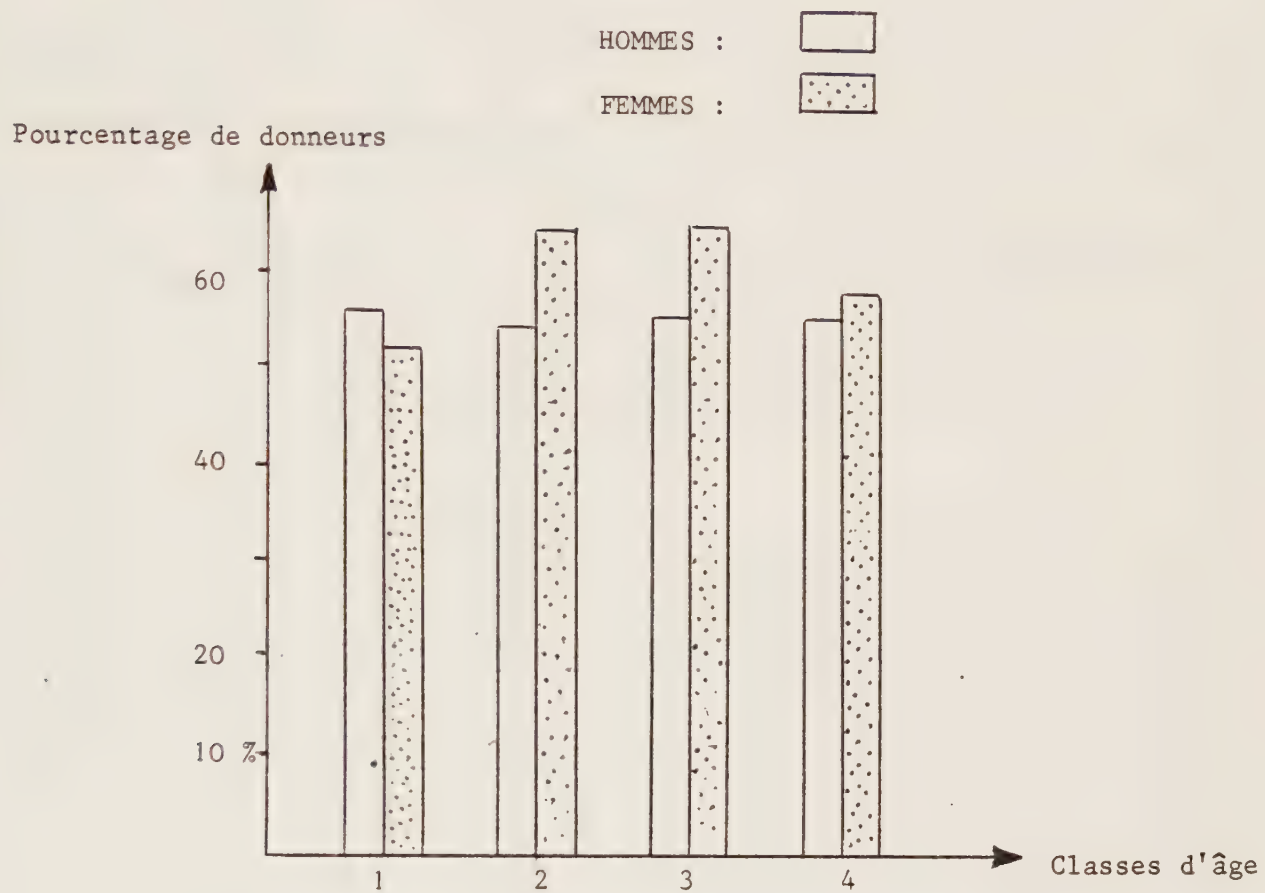


DIAGRAMME I

HOMMES : 

FEMMES : 

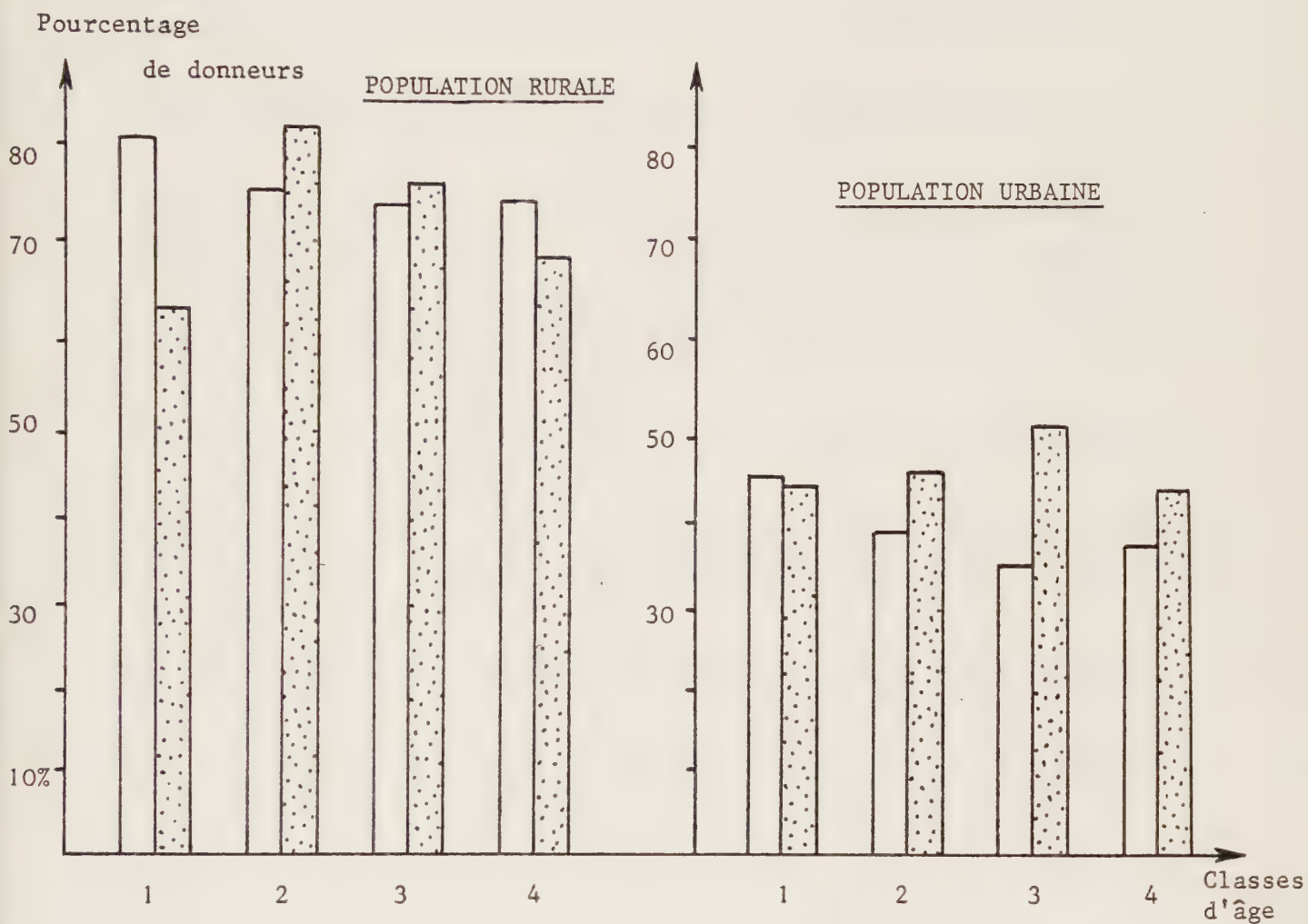


DIAGRAMME II

Ces résultats sont représentés graphiquement par les diagrammes I et II:

- . Le diagramme I correspond au tableau 1
- . Le diagramme II correspond aux tableaux 2 et 3.

c) Conclusions

- 43 % des personnes vaccinées au cours de cette vaccination de masse n'ont fait aucun don de sang lors des collectes faisant suite à celle-ci.
- Il existe une différence statistiquement significative entre les pourcentages des donneurs de sang masculins et féminins: 6 femmes sur 10 ont fait au moins un don de sang, alors qu'il n'y a que 5 hommes sur 10 ($p < 0,001$).

(Tous les contrôles statistiques effectués au cours de cette étude sont faits par le test du χ^2 . Ce test admet un risque d'erreur qui ne doit pas être supérieur à 5 %. Ce risque sera appelé p. ou probabilité d'erreur: plus cette probabilité d'erreur sera faible, plus le test sera significatif. Dans le cas précédent, p. est inférieur à 0,001: cela traduit le fait qu'en affirmant que la différence est significative, il y a moins d'une chance sur 1.000 de se tromper).

Cette différence se retrouve au niveau de la population urbaine, mais pas au niveau de la population rurale.

- De même, il y a une différence hautement significative entre les populations urbaine et rurale ($p < 0,001$). En milieu rural, trois personnes sur quatre ont fait au moins un don de sang. Alors qu'en milieu urbain, il n'y a pas une personne sur deux.

Une des explications de ce phénomène réside dans la plus grande mobilité de la population urbaine, donc plus difficile à suivre lors des collectes.

- Enfin, il faut noter dans la population féminine générale un pourcentage de donneurs moins important dans les deux tranches d'âge extrême (20 à 29 ans et 50 à 59 ans). Cela ne se retrouve pas chez les hommes.

IV - ETUDE GENERALE DES DONS DE SANG DANS CET ECHANTILLON

Ce ne sont plus les individus qui sont comptabilisés dans ce tableau 4, mais les dons de sang faits aux différentes collectes ou, en somme, les flacons de sang obtenus .

Pour les 3.180 individus de cet échantillon, des collectes de sang furent organisées à un rythme très variable, suivant les collectivités dont ils faisaient partie: de une à cinq collectes par an. Cela représente un total de 15.089 dons qu'ils auraient pu faire pendant les deux années sur lesquelles porte cette étude. Le tableau 4 représente, à partir du nombre de dons possibles, le nombre de dons faits, donc de flacons de sang obtenus, et parmi ceux-ci, le nombre de

flacons riches en antitoxines (plus de 6 U.I./ml de plasma).

	POPULATION RURALE	POPULATION URBAINE	TOTAL
Nombre de dons possibles	9.874	5.212	15.089
Flacons obtenus	4.069	1.443	5.512
Pourcentage de flacons obtenus	41,21 %	27,69 %	36,53 %
Flacons riches en antitoxines	649	290	939
Pourcentage des flacons riches par rapport aux flacons obtenus	15,95 %	20,10 %	17,04 %

Tableau 4

	<u>Dons possibles</u>	<u>Dons faits</u>	<u>Flacons riches</u>
Population rurale	9.874	4.069 (41,21 %)	649 (15,95 %)
TOTAL :	15.089	5.512 (36,53 %)	939 (17,04 %)
Population urbaine	5.212	1.443 (27,69 %)	290 (20,10 %)

Conclusions

- Cette étude apporte la confirmation du meilleur résultat obtenu par les collectes de sang dans le milieu rural, par rapport au milieu urbain: sur 10 flacons de sang qui auraient pu être recueillis lors des différentes collectes, il y en a quatre obtenus en milieu rural, alors qu'il n'y en a pas trois en milieu urbain.
- Il existe un plus fort pourcentage de flacons riches en antitoxines (taux supérieur à 6 U.I./ml) en milieu urbain (20 %) qu'en milieu agricole (16 %). Il ne faut tirer aucune conclusion de cette constatation, étant donné le grand nombre de collectivités urbaines pour lesquelles il n'existe que les deux collectes principales, c'est-à-dire ayant lieu un mois après la 2ème injection vaccinale, et un mois après le rappel (ce qui élimine les collectes éloignées dans le temps des stimulations antigéniques).

C H A P I T R E I I I

ETUDE DES REPONSES IMMUNITAIRES

APRES LA VACCINATION ET APRES LE RAPPEL

INTRODUCTION

Comme il est dit dans le chapitre précédent, la majorité des résultats statistiques de cette étude vont être présentés sous la forme du tableau-type déjà décrit, accompagné d'un ou plusieurs diagrammes.

Les réponses immunitaires aux stimulations antigéniques que sont les injections d'anatoxine tétanique sont variables suivant les circonstances dans lesquelles on les étudie. Elles se traduisent par un taux d'anticorps antitétaniques plus ou moins élevé dans le sang des donneurs. Aussi l'objet de cette étude, comme celui du chapitre suivant, consiste à déterminer le pourcentage de donneurs de sang qui présentent un taux d'anticorps supérieur à 6 U.I./ml de plasma.

Par conséquent, les résultats dans ces tableaux vont apparaître sur quatre lignes horizontales:

- Ligne A : Nombre de donneurs de sang dont le taux sanguin d'anticorps antitétaniques est supérieur à 6 U.I./ml. On les appelle; "Bons répondeurs".
- Ligne B : Le nombre total de donneurs de sang sur lequel a été trouvé le chiffre précédent.
- Ligne C : Le pourcentage des donneurs qui présentent un taux d'Atc. supérieur à 6 U.I./ml.
- Ligne D : Les chiffres concernant l'ensemble des hommes, d'une part, et des femmes, d'autre part.
- Enfin, au dessous de chaque tableau, le résumé de tous les chiffres contenus dans celui-ci, toutes catégories confondues.

I - ETUDE GENERALE

Pour tous les auteurs, le taux d'anticorps antitétaniques circulants subit de très grandes variations suivant l'intervalle de temps séparant l'injection d'anatoxine du prélèvement sanguin. En règle générale, ce taux est reconnu comme étant maximum lorsque cet intervalle de temps est d'un mois environ. Cette constatation entraîna l'organisation de la vaccination de masse, de telle sorte que la deuxième injection vaccinale et l'injection de rappel soient obligatoirement suivies, pour toutes les collectivités, d'un prélèvement sanguin un mois après.

Ces collectes de sang situées un mois après la vaccination ou après le rappel sont dites "collectes principales", alors que les autres sont "les collectes secondaires".

A - *LES COLLECTES PRINCIPALES*

1 - Un mois après la vaccination

Lors de la collecte organisée un mois après la deuxième injection vaccinale, 1.273 personnes sur les 3.180 de l'échantillon ont donné leur sang. La recherche systématique du taux d'antitoxines sur les flacons de sang obtenus a montré que 262 personnes possédaient un taux d'Atc. antitétaniques supérieur à 6 U.I./ml.

La répartition de ces personnes en fonction des trois critères: sexe, âge et lieu d'habitation est faite dans les tableaux 5, 6 et 7, et les diagrammes III et IV.

2 - Un mois après le rappel

La collecte de sang organisée un mois après l'injection de rappel permet d'obtenir 1.120 flacons de sang, sur lesquels 357 possèdent un taux d'Atc. antitétaniques supérieur à 6 U.I./ml.

Les résultats plus précis sont donnés dans les tableaux 8, 9 et 10, et les diagrammes V et VI.

3 - Conclusions

a) Une personne sur cinq présente un taux d'antitoxines tétaniques supérieur à 6 U.I./ml un mois après la deuxième injection vaccinale. Ce taux est atteint par une personne sur trois un mois après l'injection de rappel. Entre ces deux résultats, il existe une différence hautement significative, confirmée statistiquement ($p < 0,001$).

Cela confirme le fait bien connu que l'injection de rappel entraîne une montée importante des anticorps circulants.

POPULATION GENERALE

TABL. 5

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	40	62	57	33	20	24	18	8
B	130	192	198	136	142	183	190	102
C	30,77 %	32,29	28,79	24,26	14,08	13,11	9,47	7,84
D	192 / 656		29,27 %		70 / 617		11,35 %	

TOTAL : 262/1273 = 20,58 %

POPULATION RURALE

TABL. 6

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	19	41	42	19	11	19	9	6
B	64	112	133	87	59	118	130	71
C	29,69%	36,61	31,58	21,84	18,64	16,10	6,92	8,45
D	121 / 396		30,55 %		45 / 378		11,90 %	

TOTAL : 166 / 774 = 21,45 %

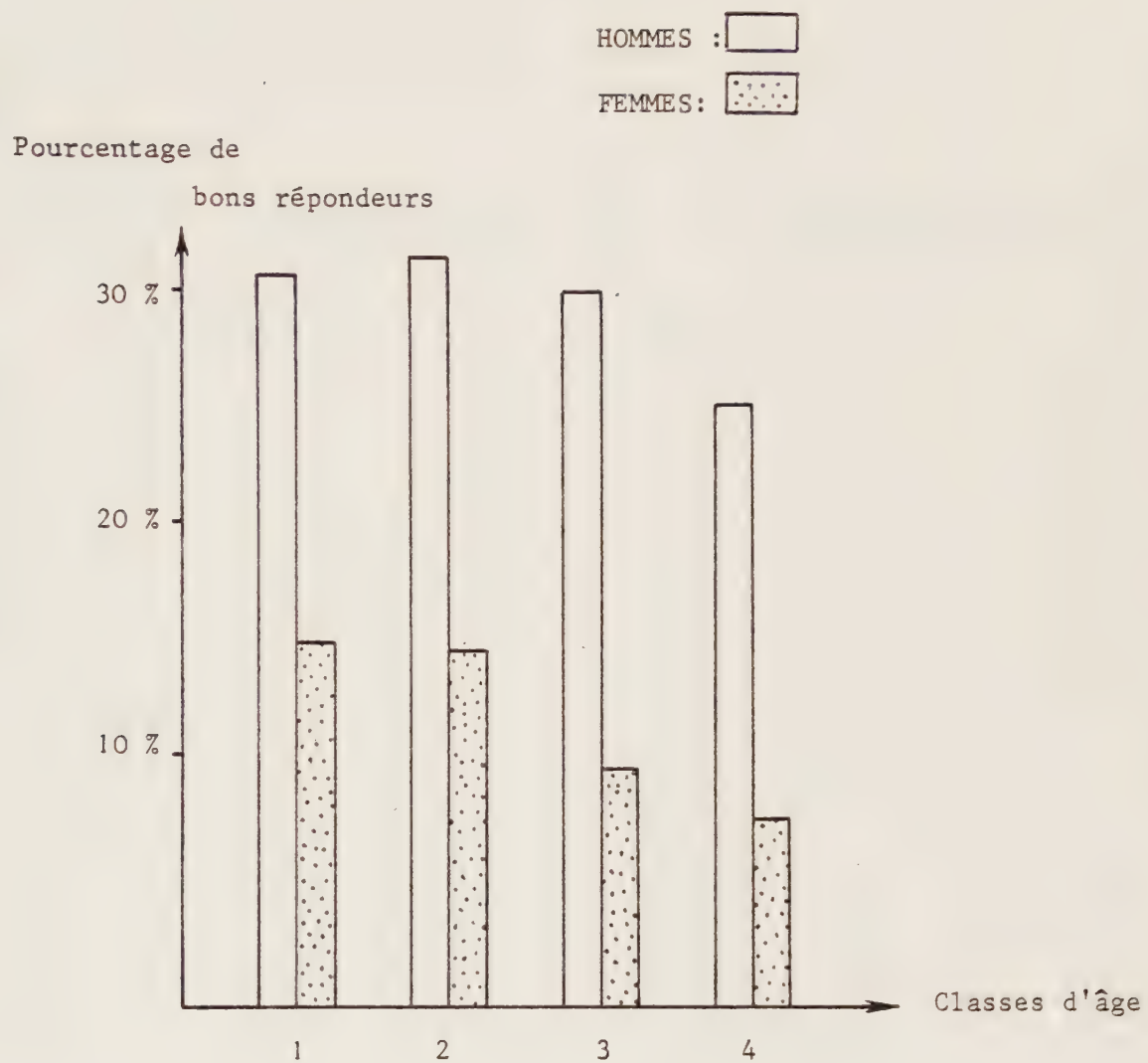
POPULATION URBAINE

TABL. 7

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	21	21	15	14	9	5	9	2
B	66	80	65	49	83	65	60	31
C	31,82 %	26,25	23,08	28,57	10,84	7,69	15,00	6,45
D	71 / 260		27,30 %		25 / 239		10,46 %	

TOTAL: 96 / 499 = 19,24 %

POPULATION GENERALE



DIAGGRAMME III

HOMMES : 
FEMMES : 

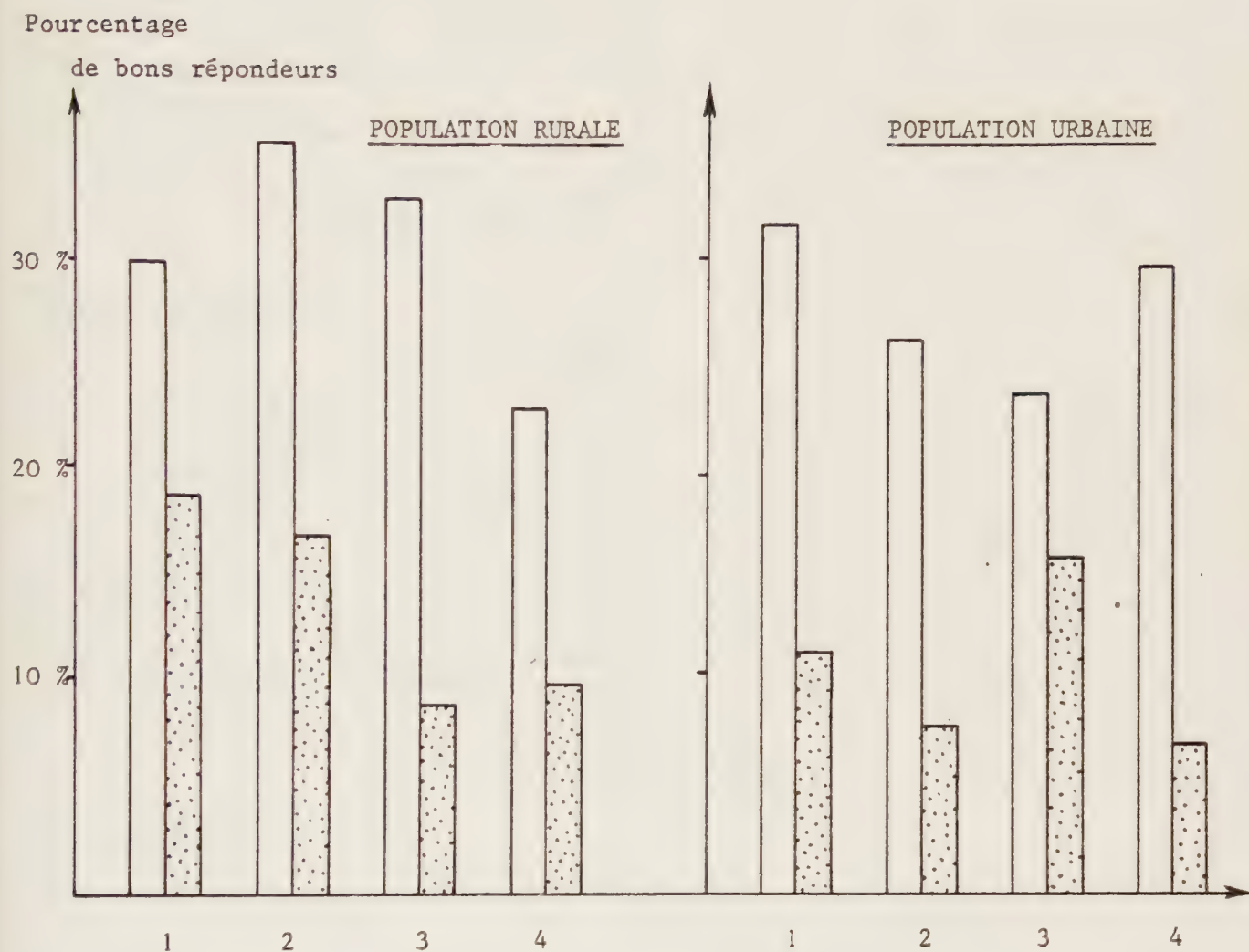


DIAGRAMME IV

POPULATION GENERALE

TABL. 8

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	48	52	57	34	26	42	56	42
B	125	182	180	116	99	149	165	104
C	38,40%	28,57	31,66	29,31	26,26	28,19	33,94	40,38
D	191 / 603		31,68 %		166 / 517		32,11 %	

TOTAL : 357 / 1120 = 31,88 %

POPULATION RURALE

TABL. 9

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	24	27	41	19	10	28	40	27
B	52	93	127	75	41	98	111	69
C	46,15 %	29,03	32,28	25,33	24,39	28,57	36,04	39,13
D	111 / 347		31,99 %		105 / 319		32,92 %	

TOTAL : 216 / 666 = 32,43 %

POPULATION URBAINE

TABL. 10

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	24	25	16	15	16	14	16	15
B	73	89	53	41	58	51	54	35
C	32,88 %	28,09	30,19	36,59	27,59	27,45	29,63	42,86
D	80 / 256		31,25 %		61 / 198		30,81 %	

TOTAL : 141 / 454 = 31,06 %

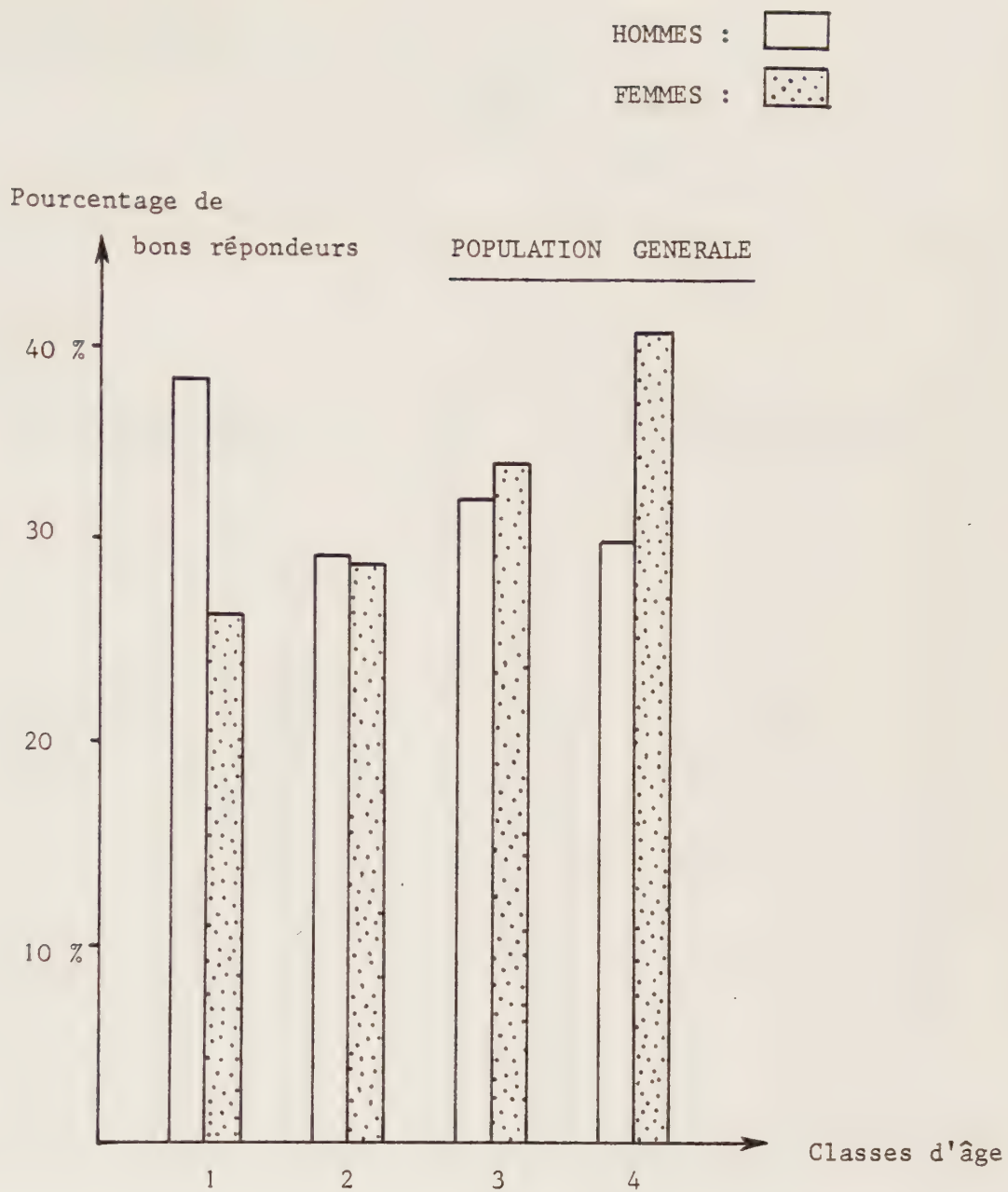


DIAGRAMME V

HOMMES : 
FEMMES : 

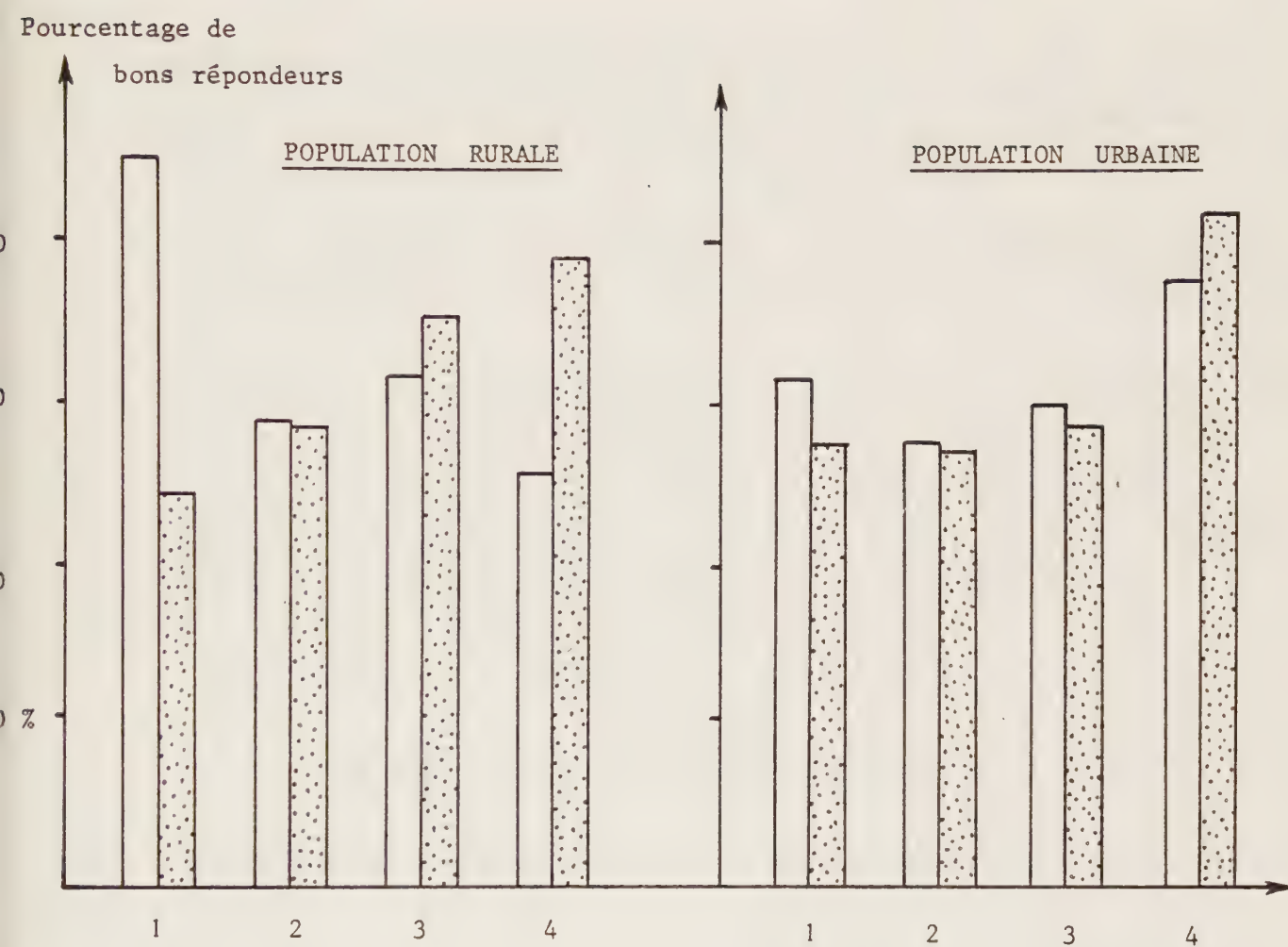


DIAGRAMME VI

Ces résultats restent cependant en deçà de ceux qui figurent dans la thèse de Bernard MARCHAND (mars 1977 - Université de GRENOBLE) qui a fait une étude analogue au niveau du C.T.S. de GRENOBLE; surtout en ce qui concerne les résultats de la collecte d'après rappel, où il observa que six personnes sur dix ont un taux d'Atc. supérieur à 8 U.I./ml.

La méconnaissance des critères précis de sélection de l'échantillon de population sur lequel porte son étude ne permet pas d'en tirer une quelconque conclusion.

b) Il existe une différence hautement significative ($p < 0,001$) entre les résultats des populations féminines et masculines obtenus à la collecte suivant la vaccination: parmi les donneurs ayant un taux d'antitoxines tétaniques supérieur à 6 U.I./ml, il y a trois hommes pour une femme. Cette différence ne s'observe plus après le rappel ($p = 0,05$).

Une des explications de ce phénomène est sûrement la différence existant entre les antécédents vaccinaux féminins et masculins: les hommes bénéficiant généralement d'une revaccination complète durant le service militaire.

c) Cette explication n'est cependant pas satisfaisante si on considère les résultats obtenus dans les différentes classes d'âge de la population générale un mois après la vaccination (tableau 5). En effet, la comparaison des hommes de 50 à 59 ans (classe d'âge 4) et des femmes de 20 à 29 ans (classe d'âge 1) montre qu'il y a un homme sur quatre qui a un taux d'anticorps supérieur à 6 U.I./ml, alors qu'il n'y a qu'une femme sur sept. Or, pour les femmes de ce groupe, vaccinées à la naissance, la dernière injection d'anatoxine est moins ancienne que pour les hommes de la classe 4, vaccinés au cours de leur service militaire.

En guise d'explication, on ne peut qu'émettre des hypothèses:

- Fréquence des accidents chez les hommes de cet âge, ayant nécessité une ou plusieurs injections d'anatoxine préventives.
- Le nombre d'injections d'anatoxine reçues par un individu dans sa vie pourrait jouer un rôle direct sur l'élévation importante (> 6 U.I./ml) du taux d'Ac. circulants.
- Particularité de la réponse immunitaire différenciant les deux sexes.

d) Les chiffres obtenus ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative entre les populations agricole et urbaine), ($p = 0,05$).

B - LES COLLECTES SECONDAIRES

Ce sont toutes les collectes de sang autres que celles situées un mois après la vaccination ou le rappel.

1 - Etude comparative de l'état immunitaire des sujets au cours des 2ème et 3ème trimestres suivant la vaccination et suivant le rappel.

a) *Après la vaccination*

Les résultats obtenus par l'ensemble des collectes ayant eu lieu entre les 4ème et 9ème mois suivant la vaccination ont été consignés dans les tableaux 11, 12 et 13 et le diagramme VII.

b) *Après le rappel*

De façon à pouvoir faire des comparaisons, les mêmes recherches ont été faites pour les collectes de sang qui se sont déroulées entre les 4ème et 9ème mois suivant le rappel. Les résultats apparaissent dans les tableaux 14, 15 et 16 et le diagramme VIII.

c) *Conclusions*

- Le pourcentage des donneurs possédant un plasma riche en antitoxines (supérieur à 6 U.I./ml) peut être considéré comme le reflet de la bonne immunisation de l'ensemble de la population.
- Dans l'étude suivant la vaccination (tableau 11), il existe une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) entre les populations féminine et masculine, correspondant évidemment à celle constatée lors de la collecte située un mois après la vaccination. Cette différence disparaît dans l'étude suivant le rappel ($p = 0,05$) (tableau 14).
- Chez les hommes, les résultats ne font apparaître aucune différence statistique ($p = 0,05$) entre les deux études. Alors que chez les femmes, il y a une différence hautement significative ($p < 0,001$).
- De même, les résultats généraux de cette étude (8,61 % de bons répondeurs après la vaccination et 14,57 % après le rappel) font apparaître une différence très significative ($p < 0,001$).
- Enfin, les hommes de la 4ème tranche d'âge (50-59 ans), dont la dernière injection "obligatoire" d'anatoxine remonte à plus de 30 ans (service militaire) se comportent comme l'ensemble des femmes avec, notamment, l'existence d'une différence significative ($p < 0,05$) entre les résultats après la vaccination et après le rappel (Tableaux 11 et 14).
- Entre les populations rurale et urbaine, les chiffres obtenus ne permettent pas de conclure à une différence significative ($p = 0,05$).

Donc : les antécédents vaccinaux jouent un rôle important dans la longévité des taux élevés d'antitoxines tétaniques dans le plasma. Lorsqu'ils existent et qu'ils datent de moins de trente ans, il y a quatre fois plus de personnes pour qui de nouvelles injections d'anatoxine entraînent un taux élevé durable d'anticorps, dans le plasma.

POPULATION GENERALE

TABL. 11

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	14	33	32	10	5	11	3	0
B	117	178	215	128	121	183	200	113
C	11,97%	18,54	14,88	7,81	4,13	6,01	1,50	0
D	89 / 638		13,95 %		19 / 617		3,08 %	

TOTAL : 108 / 1255 = 8,61 %

POPULATION RURALE

TABL. 12

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	10	26	27	5	1	7	1	0
B	74	128	180	95	51	141	153	90
C	13,51%	20,31	15,00	5,26	1,96	4,96	0,65	0
D	68 / 477		14,26 %		9 / 435		2,07 %	

TOTAL: 77 / 912 = 8,44 %

POPULATION URBAINE

TABL. 13

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	4	7	5	5	4	4	2	0
B	43	50	35	33	70	42	47	23
C	9,30 %	14,00	14,29	15,15	5,71	9,52	4,26	0
D	21 / 161		13,04 %		10 / 182		5,49 %	

TOTAL : 31 / 343 = 9,04 %

HOMMES : 
FEMMES : 

Pourcentage de bons répondeurs

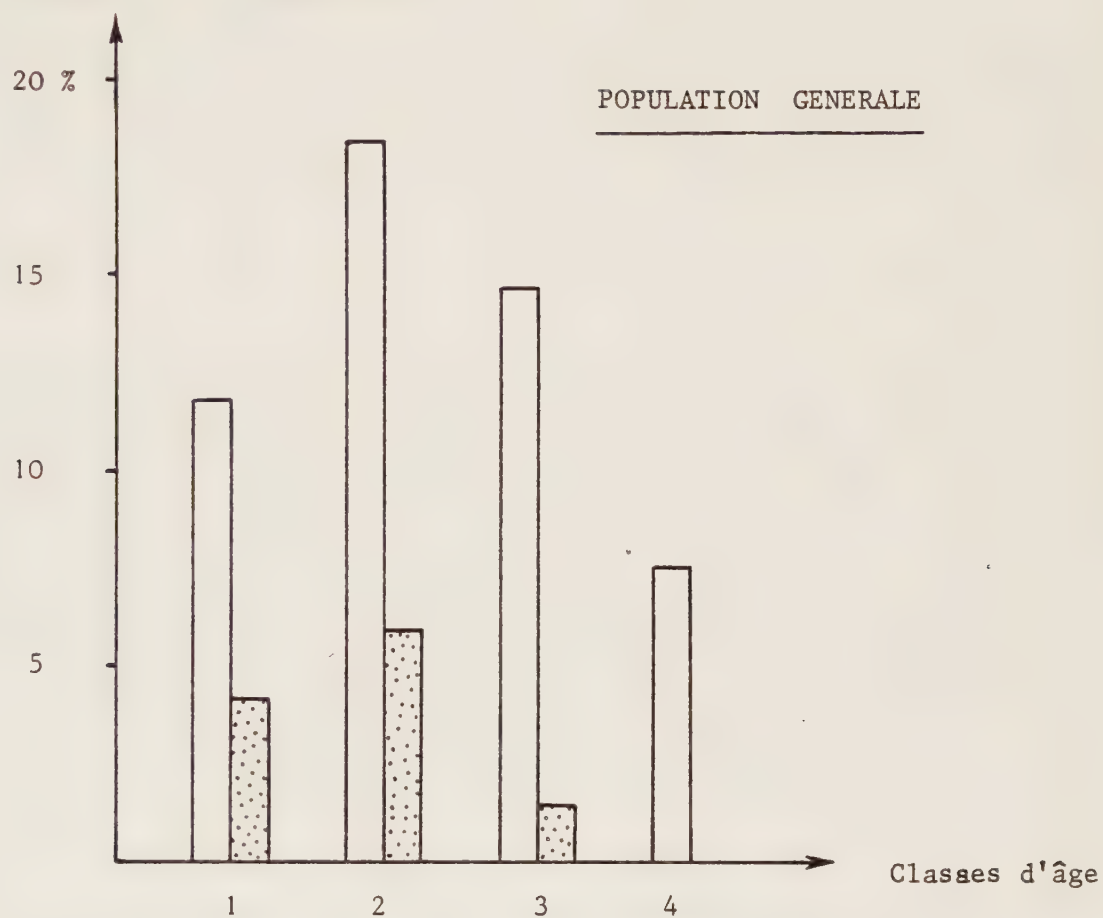


DIAGRAMME VII

POPULATION GENERALE

TABL. 14

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	13	23	36	21	14	21	27	16
B	104	160	230	129	79	174	197	101
C	12,50 %	14,38	15,65	16,28	17,72	12,07	13,71	15,84
D	93 / 623		14,93 %		78 / 551		14,16 %	

TOTAL : 171 / 1174 = 14,57 %

POPULATION RURALE

TABL. 15

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	8	21	33	20	11	21	27	16
B	86	146	219	116	63	162	186	95
C	9,30 %	14,38	15,07	17,24	17,46	12,96	14,52	16,84
D	82 / 567		14,46 %		75 / 506		14,82 %	

TOTAL : 157 / 1073 = 14,63 %

POPULATION URBAINE

TABL. 16

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	5	2	3	1	3	0	0	0
B	18	14	11	13	16	12	11	6
C	27,78 %	14,29	27,27	7,69	18,75	0	0	0
D	11 / 56		19,64 %		3 / 45		6,66 %	

TOTAL : 14 / 101 = 13,86 %

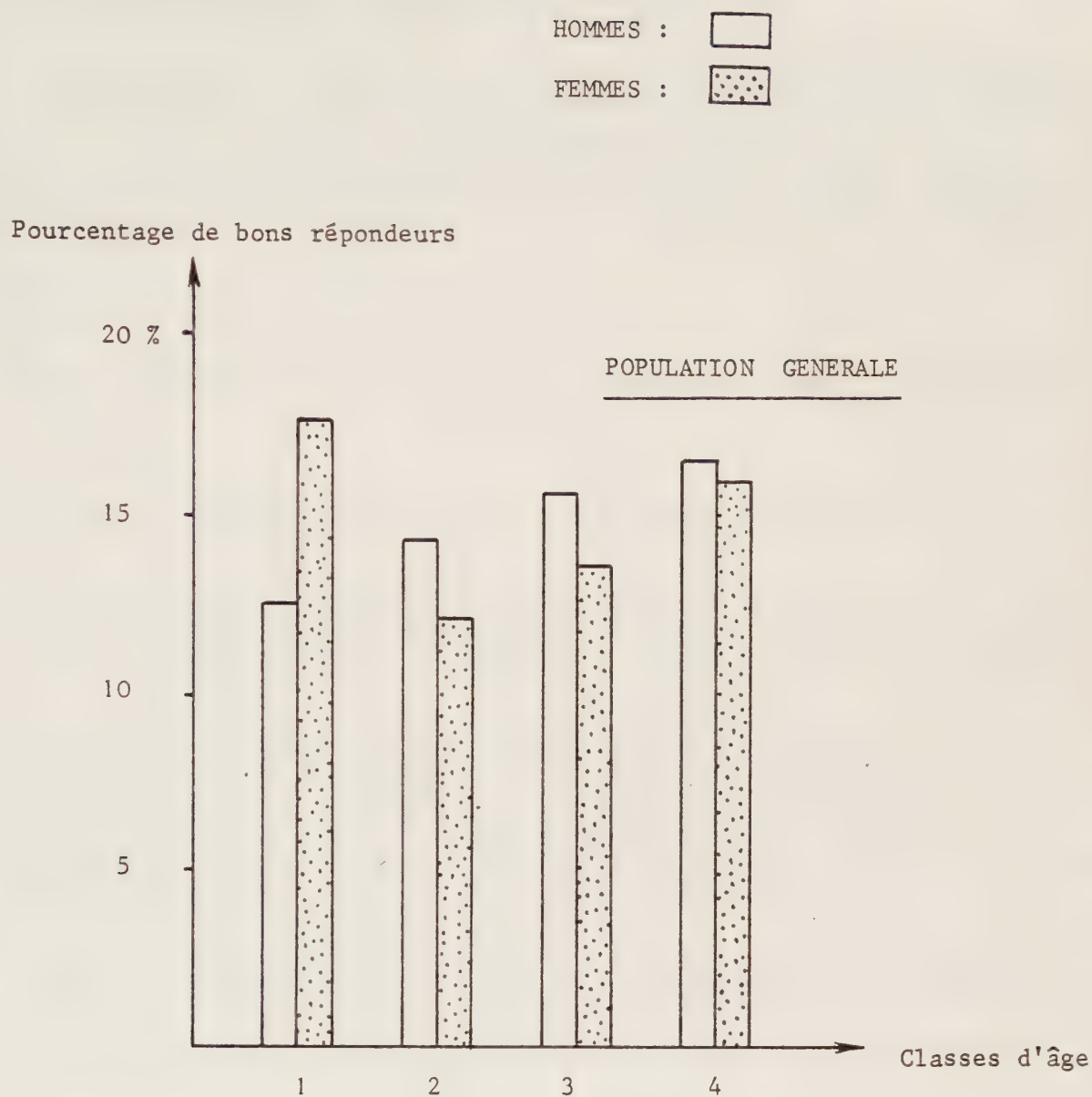


DIAGRAMME VIII

2 - Etude comparative de l'état immunitaire des sujets au cours des 2ème, 3ème et 4ème trimestres suivant l'injection de rappel

Cette étude a pour but de suivre les variations d'un taux élevé d'anticorps dans une population, en fonction du temps écoulé depuis l'injection de rappel. Pour cela, elle fait apparaître le pourcentage de flacons de sang riches en antitoxines tétaniques (taux supérieur à 6 U.I./ml) obtenus au cours de chacun des trois trimestres suivants: les 2ème trimestre (du 4ème au 6ème mois), 3ème trimestre (du 7ème au 9ème mois) et 4ème trimestre (du 10ème au 12ème mois) après le rappel.

a) *Résultats*

Ils sont consignés dans les tableaux 17, 18 et 19, et dans le diagramme IX.

b) *Conclusions*

- Il existe une différence hautement significative entre les résultats généraux de ces trois tableaux ($p < 0,001$).
- Cette différence se traduit par une décroissance du pourcentage des sujets bons répondeurs, qui suit une progression géométrique de raison $1/2$, en fonction du temps séparant l'injection de rappel du prélèvement sanguin.

Il s'agit donc d'une décroissance exponentielle qui traduit bien la possibilité d'existence de sujets dont le taux d'Atc. antitétaniques se maintient élevé (supérieur à 6 U.I./ml) pendant des années, sans aucun nouveau contact antigénique. C'est le cas d'un sujet au C.R.T.S. de LYON dont le taux d'Ac. se maintient élevé depuis 1970, date de sa vaccination, et qui n'a subi qu'une chute transitoire de quelques semaines, dans les suites d'une injection de rappel faite en 1974.

- L'effectif trop faible des échantillons dans chaque tranche d'âge ne permet pas de tirer des conclusions de ces résultats en fonction de l'âge.
- Les résultats des hommes et des femmes ne permettent pas de conclure à une différence entre eux ($p = 0,05$).

C - *RESUME*

Les diagrammes X et XI résument schématiquement les résultats principaux de ce paragraphe. Ils font apparaître, en particulier, la différence fondamentale existant entre les réponses immunitaires des populations masculine et féminine, après les deux premières injections vaccinales.

2ème trimestre après le rappel

TABL. 17

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	6	15	22	12	8	13	17	10
B	41	72	112	61	25	81	90	46
C	14,63 %	20,83	19,64	19,67	32,00	16,05	18,89	21,74
D	55 / 286		19,23 %		48 / 242		19,83 %	

TOTAL : 103 / 528 = 19,51 %

3ème trimestre après le rappel

TABL. 18

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	7	8	14	9	6	8	10	6
B	63	88	118	68	54	93	107	55
C	11,11 %	9,09	11,86	13,24	11,11	8,60	9,35	10,91
D	38 / 337		11,28 %		30 / 309		9,71 %	

TOTAL : 68 / 646 = 10,53 %

4ème trimestre après le rappel

TABL. 19

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	2	6	12	5	2	6	4	4
B	56	104	124	74	44	110	113	65
C	3,57 %	5,77	9,68	6,76	4,55	5,45	3,54	6,15
D	25 / 358		6,98 %		16 / 332		4,82 %	

TOTAL : 41 / 690 = 5,94 %

Pourcentage de bons répondeurs

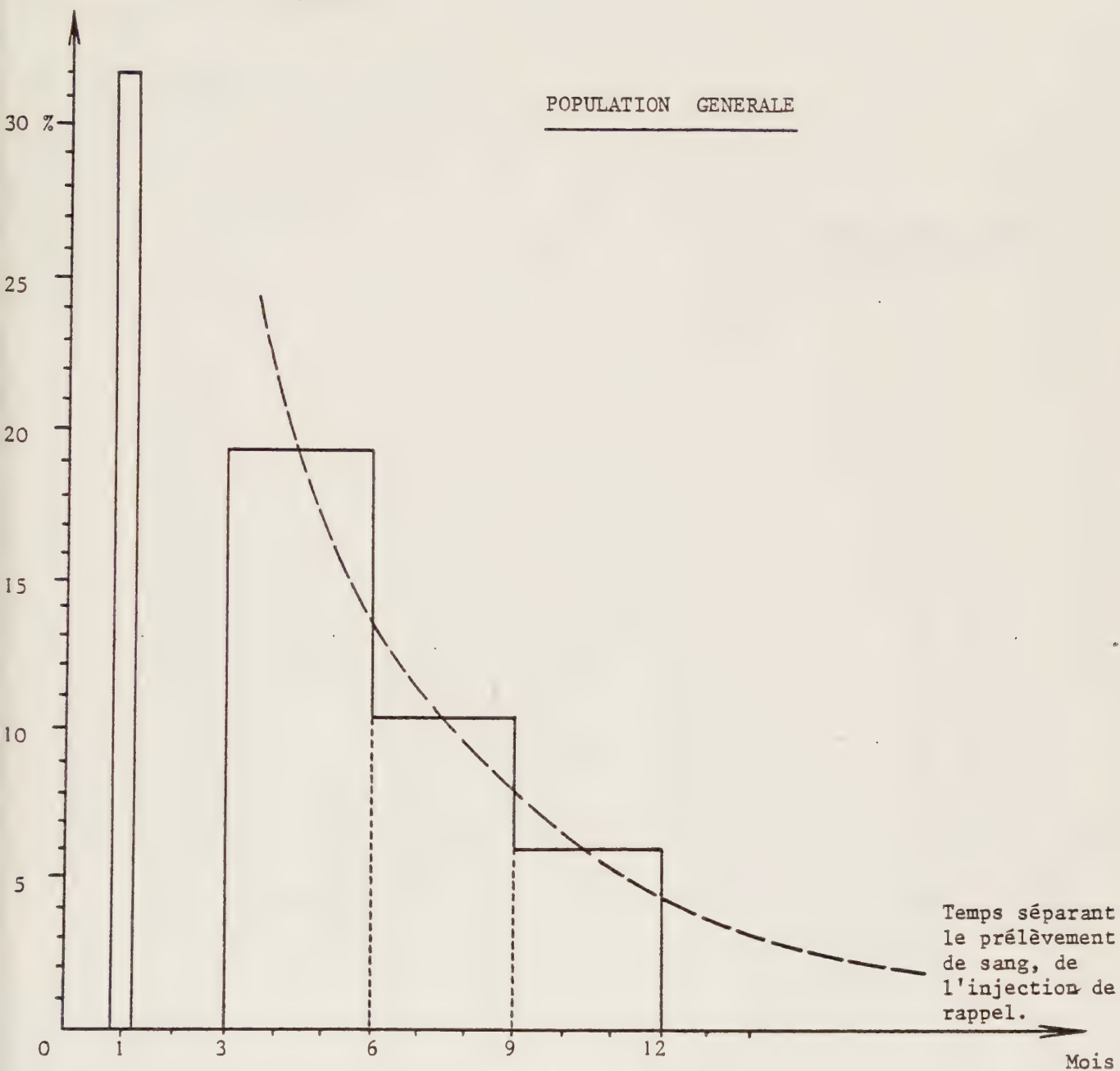


DIAGRAMME IX

Tps 0 = Injection de rappel.

1 = Collecte principale, 1 mois après le rappel.

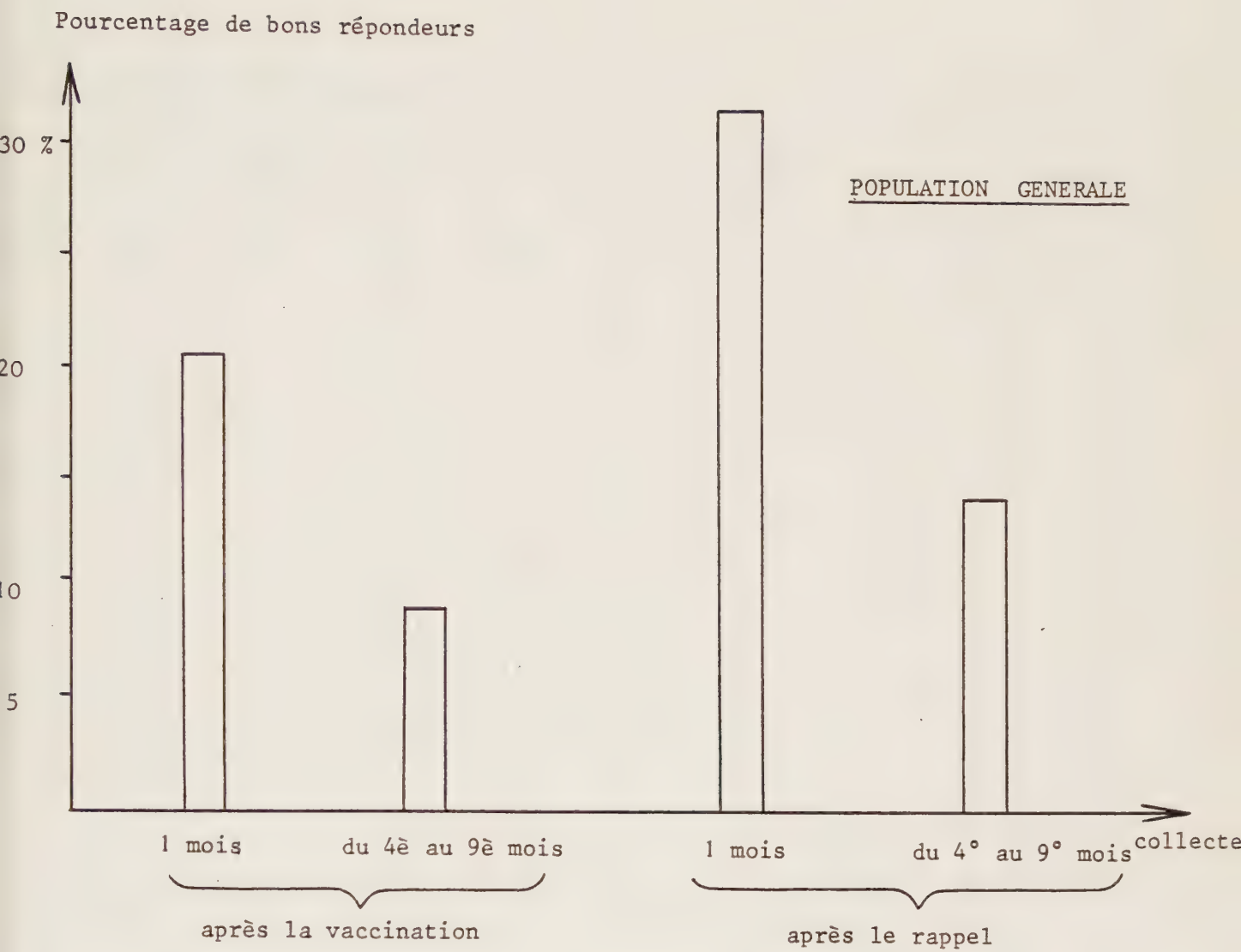


DIAGRAMME X

HOMMES : 

FEMMES : 

Pourcentage de bons répondeurs

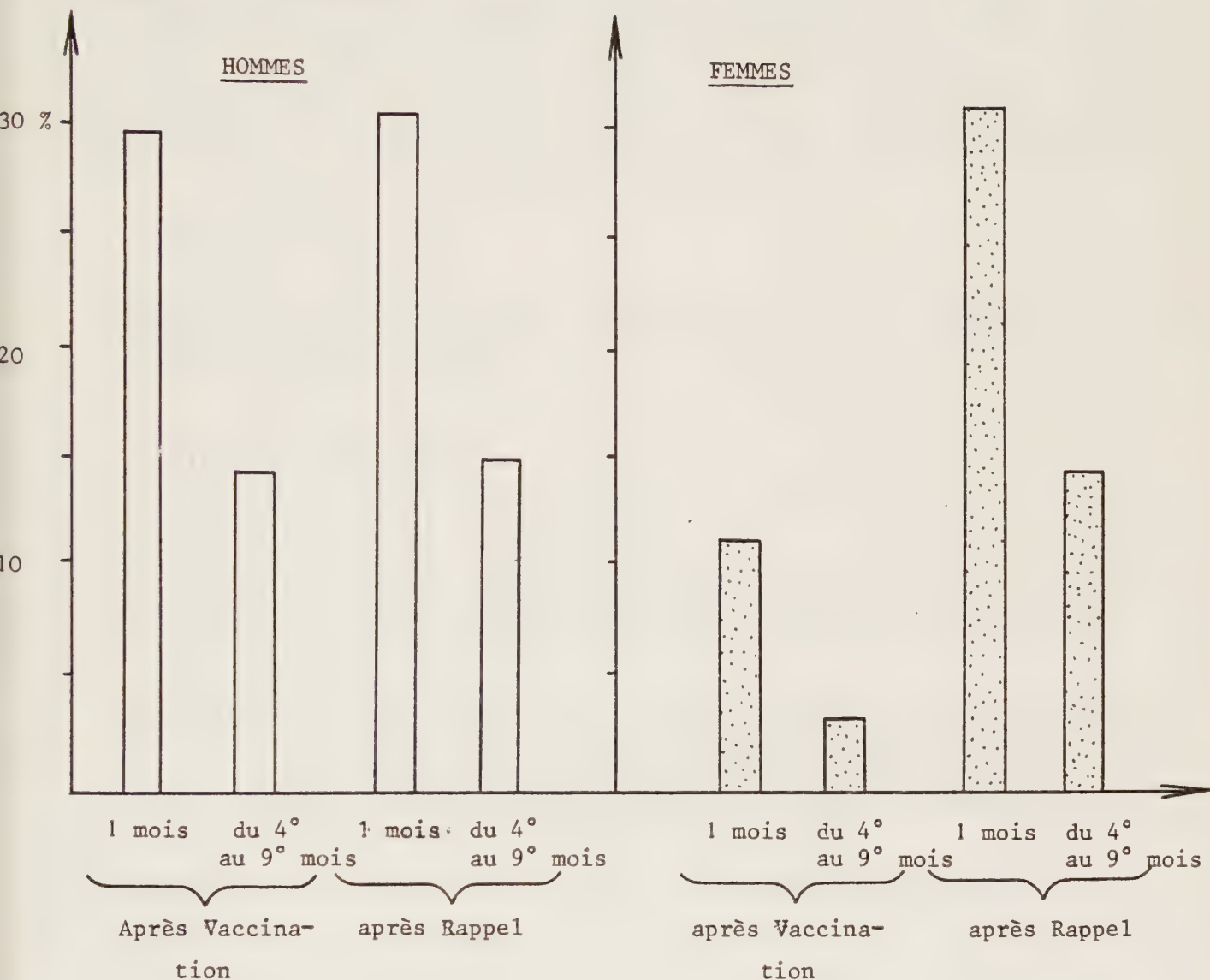


DIAGRAMME XI

II - CAS PARTICULIERS

A - *REPOSE IMMUNITAIRE TARDIVE A L'INJECTION D'ANATOXINE*

1 - Le phénomène constaté

Durant cette étude, il a vite paru évident qu'un nombre non négligeable de personnes présentait une réponse immunitaire non conforme au schéma chronologique généralement admis. Chez ces sujets, l'injection d'anatoxine, aussi bien la deuxième injection vaccinale que l'injection de rappel, entraîne un taux d'antitoxines tétaniques plasmatiques supérieur à 6 U.I. par ml; mais ce taux élevé n'est pas constaté lors de la première collecte de sang, un mois après l'injection, mais seulement lors d'un deuxième prélèvement, effectué entre les 4ème et 8ème mois suivant l'injection.

2 - Etude de ce phénomène

Ce phénomène étant constaté après la vaccination et après le rappel, son étude nécessite la sélection de deux échantillons de population, suivant les mêmes et uniques critères:

- Avoir obligatoirement participé à la collecte de sang, un mois après la vaccination (ou le rappel).
- Avoir participé à une deuxième collecte de sang entre les 4ème et 8ème mois suivant la vaccination (ou le rappel).

Sur ces deux échantillons ainsi sélectionnés, l'un pour l'étude après vaccination, l'autre pour l'étude après rappel, les données suivantes ont été notées dans les tableaux 20 et 21:

- Ligne A : le nombre de personnes, classées par tranche d'âge et par sexe, qui présentent un taux d'antitoxines tétaniques supérieur à 6 U.I./ml lors d'un prélèvement sanguin situé entre 4 et 8 mois après l'injection d'anatoxine, alors que le prélèvement situé un mois après cette injection était négatif.
- Ligne B : Répartition des donneurs de sang de cet échantillon.
- Ligne C : le pourcentage de A par rapport à B
- Ligne D : les chiffres résumant l'ensemble des hommes, d'une part, et l'ensemble des femmes, d'autre part.

Ces deux tableaux sont représentés graphiquement par le diagramme XII.

APRES VACCINATION

TABL. 20

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	3	5	5	3	1	1	0	0
B	58	84	105	67	67	94	107	53
C	5,17 %	5,95	4,76	4,48	1,49	1,06	0	0
D	16 / 314		5,10 %		2 / 321		0,62 %	

TOTAL : 18 / 635 = 2,83 %

APRES RAPPEL

TABL. 21

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	6	9	8	5	4	6	4	3
B	47	80	111	64	39	79	88	52
C	12,77 %	11,25	7,21	7,81	10,26	7,60	4,55	5,77
D	28 / 302		9,27 %		17 / 258		6,59 %	

TOTAL : 45 / 560 = 8,04 %

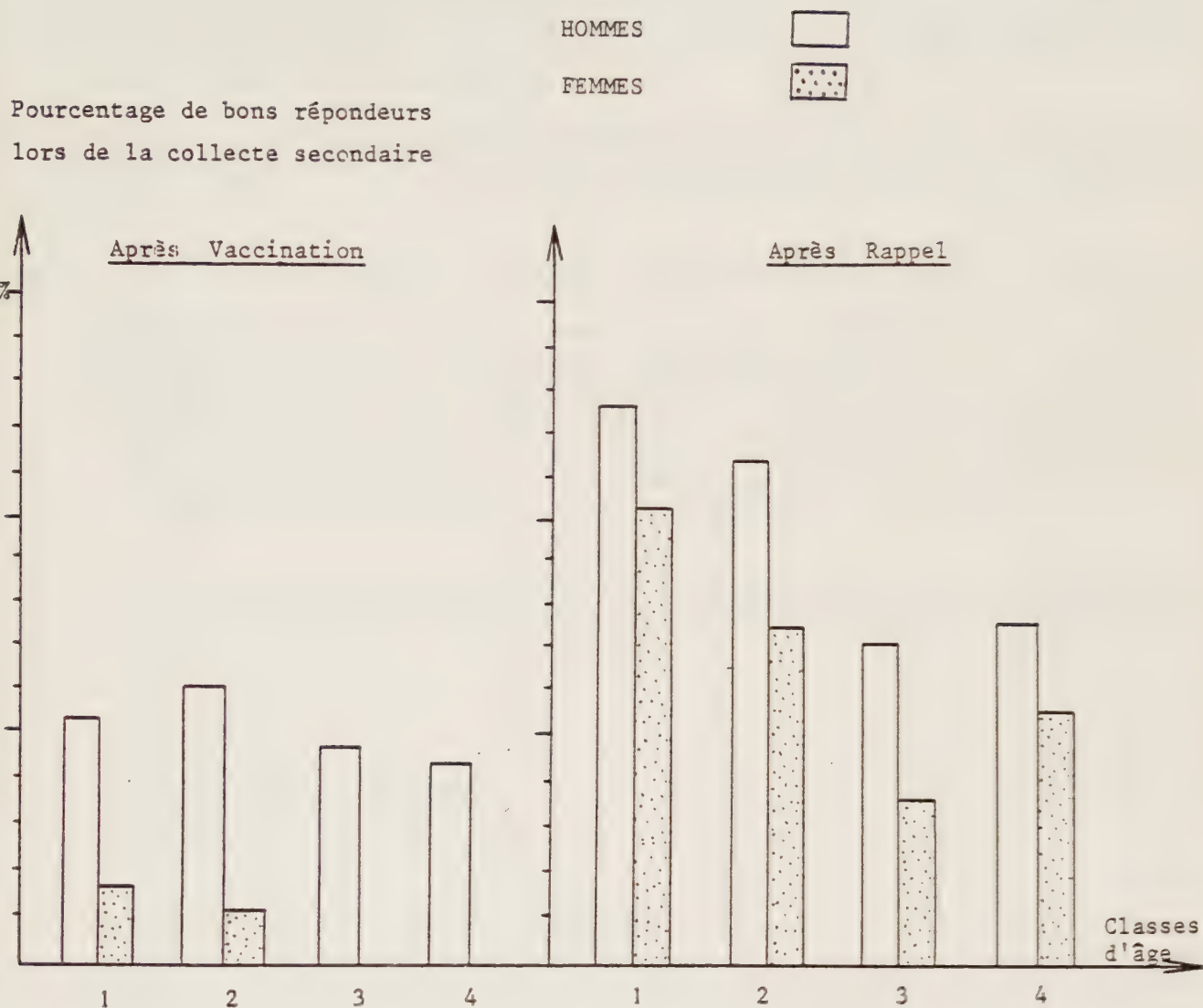


DIAGRAMME XII

3 - Conclusions

La recherche bibliographique effectuée a permis de constater que ce phénomène n'a pas été rapporté dans la littérature. Or, les chiffres obtenus concernant cette réponse immunitaire retardée intéressant 3 % de la population générale après la deuxième injection vaccinale, et 8 % après le rappel, sont trop élevés pour être le seul fait du hasard.

Les explications qui peuvent être données ne sont que des hypothèses qu'il conviendrait de vérifier par un travail prospectif, orienté sur ce phénomène précis.

a) Une particularité de la réponse immunitaire chez certaines personnes.

Cette hypothèse peut être une des explications puisque, parmi les 18 personnes qui présentent une réponse immunitaire retardée après la deuxième injection vaccinale; il y en a quatre qui présentent cette même réponse retardée après le rappel (soit 22 %), alors que cinq ont la réponse "normale" plus précoce. Pour les neuf autres personnes, soit il manque de renseignements, soit leur réponse immunitaire n'est pas détectable par la méthode utilisée (taux d'antitoxines inférieur à 6 U.I./ml).

Pour les 45 personnes qui présentent une réponse immunitaire retardée après le rappel, la répartition des réponses après vaccination est la suivante:

- réponse retardée :	4
- réponse "normale" :	19
- Pas de réponse détectable ou pas de renseignements :	22

b) Une injection d'anatoxine intercurrente

Il est possible que quelques unes de ces personnes aient reçu une injection d'anatoxine tétanique supplémentaire, à l'occasion d'une blessure par exemple, dans le ou les deux mois précédant le prélèvement sanguin. Il s'agirait donc dans ce cas de fausses réponses immunitaires retardées, puisque cette montée d'anticorps serait un effet de rappel. Rien n'autorise cependant une telle hypothèse, étant donné surtout le haut niveau des titres d'anticorps obtenus.

c) Un phénomène inflammatoire particulier.

La supériorité antigénique reconnue depuis quelques années aux vaccins antitétaniques adsorbés, par rapport à l'anatoxine brute, est due à la réaction inflammatoire créée au point d'injection par l'adjuvant: le phosphate de calcium pour l'IPAD.T. Il y a formation d'un granulome inflammatoire qui ne permet qu'une libération progressive de l'antigène. Il est dès lors possible d'imaginer une réaction inflammatoire plus ou moins importante suivant les individus, et à partir de là une libération plus ou moins tardive de la totalité de l'antigène.

d) *Un phénomène de "consommation" des anticorps antitétaniques circulants.*

Cette hypothèse ne peut être une explication que pour les réponses immunitaires retardées à l'injection de rappel. En effet, les deux injections vaccinales entraînent l'apparition dans le sang des anticorps antitétaniques. Au moment de l'injection de rappel, ceux-ci entrent en action pour neutraliser l'antigène injecté, avec lequel ils forment des complexes immuns qui ne sont pas détectés par la méthode d'E.I.D. quantitative. Ainsi, dans un premier temps, le taux plasmatique des anticorps subit une diminution, constatée par la méthode de dosage. Et ce n'est que secondairement que cette méthode fera apparaître la forte élévation du taux d'anticorps qu'a entraînée l'injection de l'anatoxine. Cela se traduit par une réponse immunitaire faible un mois après le rappel, et forte quatre à huit mois plus tard.

Cette explication est peu satisfaisante si on tient compte de la disproportion existant entre la masse des anticorps circulants et la faible quantité d'antigène injectée au moment du rappel.

e) *Le phénomène de zone* peut être aussi invoqué.

Il est lié à la méthode de détection des flacons de sang possédant un taux élevé d'anticorps antitétaniques. Cette méthode, qui peut ne pas détecter les anticorps en dessous d'une certaine limite, pourrait ne pas les détecter s'ils sont au-delà d'une limite supérieure car, se redissolvant, ils ne sont plus précipitants.

Les anticorps circulants, un mois après le rappel, pourraient parfaitement atteindre un taux supérieur à cette limite et ne pas être détectés. Quelques mois plus tard, le taux d'anticorps, dans sa phase descendante, entrerait à nouveau dans les limites de détection de la méthode.

Cette explication peut être pratiquement éliminée, car la méthode d'E.I.D. quantitative utilisée à LYON a été testée avec un sérum possédant un taux connu d'anticorps antitétaniques: 80 U.I./ml. La réponse a bien fait apparaître ce taux élevé d'anticorps dans le sérum testé, sans aucun doute possible dans l'interprétation du résultat.

f) *La méthode d'E.I.D. quantitative*, utilisée dans cette méthode pour détecter les anticorps antitétaniques, ne fait apparaître que les Ac. précipitants. Elle ne détecte pas les Ac. neutralisants. Si bien qu'un sérum présentant une réponse négative à ce test, un mois après le rappel, peut traduire plusieurs faits:

- la diminution ou l'absence totale des deux types d'anticorps,
- la diminution ou l'absence totale des seuls anticorps précipitants,
- un phénomène particulier qui perturberait le rapport Ac. précipitants/Ac. neutralisants, l'injection de rappel n'entraînant que l'élévation de ces derniers.

g) La complexité de la réponse immunitaire à l'antigène tétanique est connue, et notamment l'intervention de phénomènes cellulaires. BONA et EYQUEM ont montré (7, 17, 19) l'existence de cellules B supprimeurs qui ont une action sur les T. lymphocytes. Peut-être ont-elles une action suppressive sur les cellules productrices d'anticorps? Mais rien, dans leurs travaux, ne permet de l'affirmer.

B - EVOLUTION D'UN TAUX ELEVE D'ANTICORPS ENTRAINE PAR LES DEUX INJECTIONS VACCINALES OU L'INJECTION DE RAPPEL

1 - Présentation de cette étude

Elle se propose de suivre l'évolution dans le temps d'un taux élevé d'anticorps antitétaniques apparu lors des collectes faites un mois après la vaccination ou le rappel. Elle nécessite donc l'existence d'un deuxième prélèvement sanguin, quatre à sept mois après la vaccination ou le rappel, pour vérifier l'état immunitaire des sujets dont le taux d'antitoxines tétaniques était supérieur à 6 U.I./ml lors de la première collecte de sang.

L'échantillon de population sur lequel porte cette étude a été sélectionné selon les deux seuls critères suivants:

- Sujets ayant un taux d'antitoxines tétaniques supérieur à 6 U.I./ml lors de la collecte un mois après la vaccination (ou le rappel).
- Sujets ayant eu un deuxième prélèvement sanguin quatre à sept mois après la vaccination (ou le rappel).

2 - Tableaux et diagramme

Les résultats obtenus sont consignés dans les tableaux 22 et 23 et le diagramme XIII.

Dans ces tableaux:

- ligne A : Nombre de sujets dont le taux d'antitoxines tétaniques est supérieur à 6 U.I./ml lors du deuxième prélèvement sanguin.
- Ligne B : Nombre total de sujets dont ce taux était supérieur à 6 U.I./ml lors de la première collecte
- Ligne C : Pourcentage de A par rapport à B
- Ligne D : Les chiffres résumant l'ensemble des hommes d'une part, et l'ensemble des femmes d'autre part.

3 - Conclusions

- a) Près de 50 % des personnes qui possèdent un taux d'anticorps antitétaniques

APRES VACCINATION

TABL. 22

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	10	20	22	6	4	8	2	0
B	26	36	37	14	9	21	10	3
C	38,46 %	55,56	59,46	42,86	44,44	38,10	20,00	0
D	58 / 113		51,33 %		14 / 43		32,56 %	

TOTAL : 72 / 156 = 46,15 %

APRES RAPPEL

TABL. 23

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	11	19	25	12	10	11	19	12
B	23	38	53	24	16	25	32	28
C	47,83 %	50,00	47,17	50,00	62,50	44,00	59,38	42,86
D	67 / 138		48,55 %		52 / 101		51,49 %	

TOTAL : 119 / 239 = 49,79 %

HOMMES : 

FEMMES : 

Pourcentage de sujets présentant un taux d'Ac. supérieur à 6 U.I./ml
de façon durable.

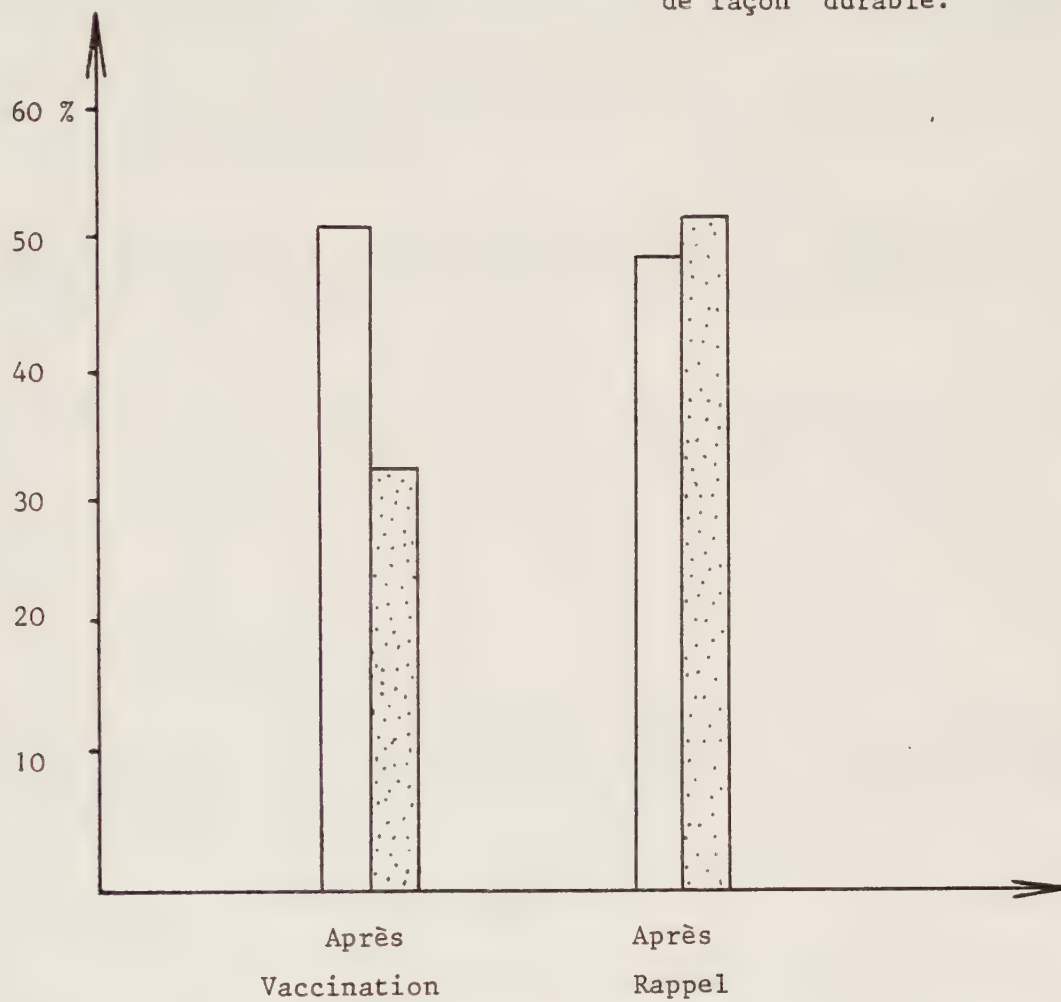


DIAGRAMME XIII

supérieur à 6 U.I./ml un mois après la vaccination ou le rappel, présentent le même état immunitaire 3 à 6 mois plus tard.

Et ce taux élevé d'Ac. antitétaniques durable dans le temps s'observe dans la même proportion (50 % de la population) après la vaccination et après le rappel.

b) Il existe une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) entre les hommes et les femmes, après la vaccination. Celle-ci disparaît dans l'étude après le rappel. L'explication réside encore probablement dans la différence des antécédents vaccinaux féminins et masculins.

c) L'étude précise par tranche d'âge n'est pas réalisable, étant donné la modicité des effectifs.

d) Une tentative d'explication de "la persistance d'un titre antitétanique voisin de 10 U.I./ml pendant plusieurs mois, chez certains vaccinés" a été faite par C. BONA et A. EYQUEM (7). Elle serait due à l'immunité cellulaire antitétanique.

*C - ETUDE DE LA REPONSE IMMUNITAIRE UN MOIS APRES LE RAPPEL CHEZ LES PERSONNES
AYANT PRESENTE UN TAUX D'Ac. SUPERIEUR A 6 U.I./ml UN MOIS APRES LA VACCINA-
TION.*

1 - Présentation de cette étude

L'objet de cette étude est d'établir une comparaison entre les réponses immunitaires un mois après la vaccination et celles un mois après le rappel, chez les personnes ayant présenté un taux élevé d'antitoxines tétaniques un mois après la vaccination.

La sélection de l'échantillon de population sur lequel porte cette étude a donc été faite suivant deux critères:

- avoir un taux d'antitoxines tétaniques supérieur à 6 U.I./ml, lors du prélèvement sanguin ayant eu lieu un mois après la vaccination;
- avoir participé à la collecte de sang un mois après le rappel.

2 - Tableaux et diagramme

Les tableaux 24, 25 et 26, et le diagramme XIV, rassemblent les résultats de cette étude. Ces tableaux présentent quatre lignes:

- ligne A : les personnes, réparties par tranche d'âge et par sexe, dont le taux d'Ac. antitétaniques est supérieur à 6 U.I./ml un mois après le vaccin, et inférieur à cette limite un mois après

POPULATION GENERALE

TABL. 24

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	15	36	33	13	6	13	6	3
B	29	47	45	21	10	20	10	6
C	51,72 %	76,60	73,33	61,90	60,00	65,00	60,00	50,00
D	97 / 142		68,31 %		28 / 46		60,87 %	

TOTAL : 125 / 188 = 66,49 %

POPULATION RURALE

TABL. 25

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	4	27	28	9	5	12	4	2
B	14	33	39	13	8	17	6	5
C	28,57 %	81,82	71,79	69,23	62,50	70,59	66,67	40,00
D	68 / 99		68,69 %		23 / 36		63,89 %	

TOTAL : 91 / 135 = 67,41 %

POPULATION URBAINE

TABL. 26

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	11	9	5	4	1	1	2	1
B	15	14	6	8	2	3	4	1
C	73,33 %	64,29	83,33	50,00	50,00	33,33	50,00	100
D	29 / 43		67,44 %		5 / 10		50,00 %	

TOTAL : 34 / 53 = 64,15 %

HOMMES : 
FEMMES : 

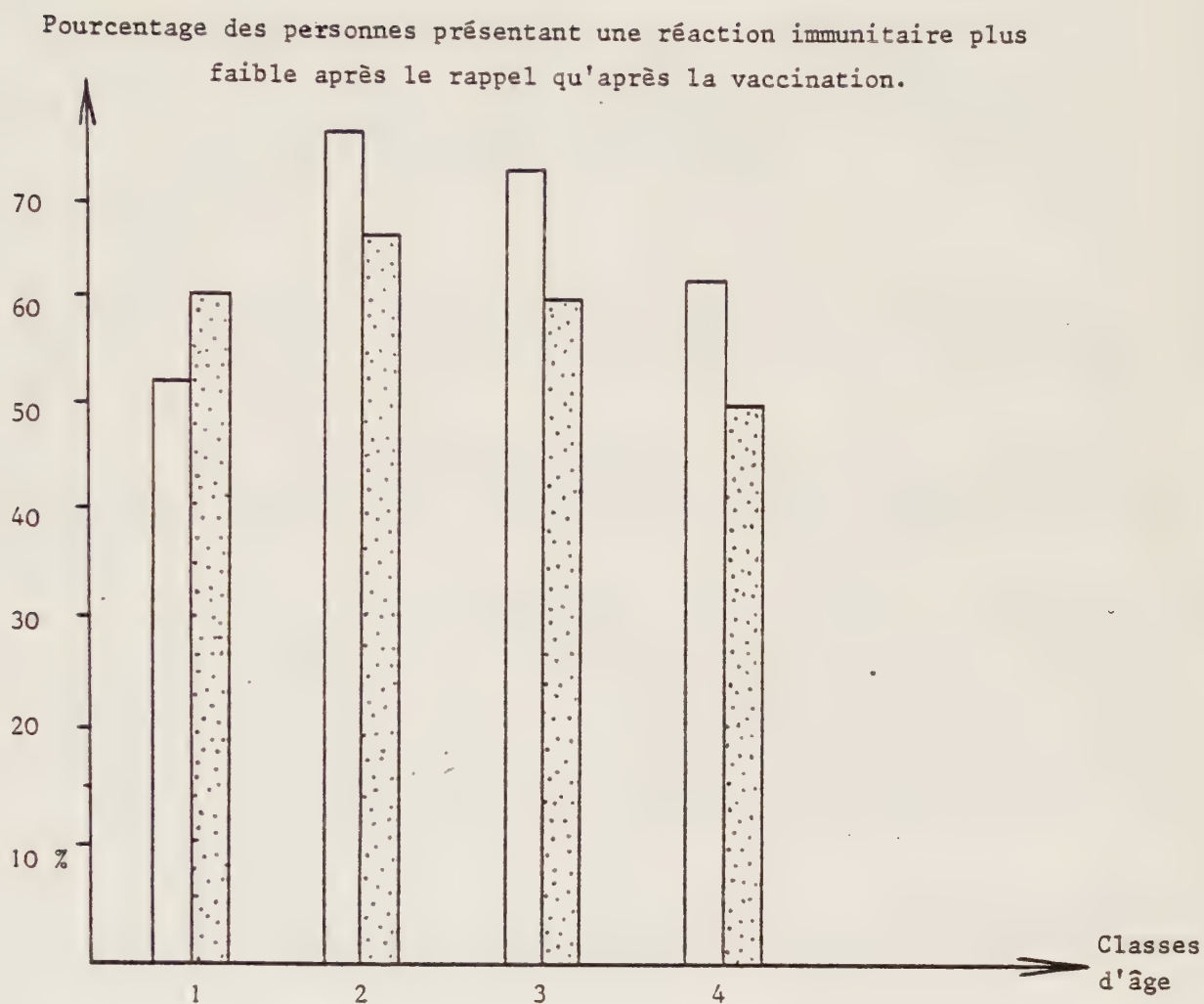


DIAGRAMME XIV

le rappel. Ces personnes présentent donc une réponse immunitaire moins importante après le rappel qu'après le vaccin;

- ligne B : l'ensemble des personnes dont le taux d'antitoxines est supérieur à 6 U.I./ml un mois après la vaccination;
- ligne C : Pourcentage des personnes dont la réponse immunitaire est plus faible après le rappel qu'après la vaccination;
- ligne D : Les chiffres résumant l'ensemble des hommes d'une part, et l'ensemble des femmes d'autre part.

3 - Conclusions

a) Parmi les personnes qui présentent un taux d'antitoxines tétaniques supérieur à 6 U.I./ml un mois après la vaccination, il y en a deux sur trois dont la réponse immunitaire après l'injection de rappel est plus faible qu'après la vaccination.

Il s'agit donc d'un "phénomène de moins bonne réponse immunitaire" à la stimulation antigénique. Il semble qu'il puisse être comparé au "phénomène de tolérance immunitaire" constaté au cours des hyperimmunisations.

Du fait des injections d'anatoxine trop fréquentes dans l'organisme, il y a accoutumance du système immuno-compétent à cet antigène, et il réagit moins bien à chaque injection. Il est en effet permis de supposer que bon nombre de personnes présentant un taux d'anticorps supérieur à 6 U.I./ml après la vaccination, ont reçu une ou plusieurs injections d'anatoxine dans les années précédant cette vaccination. Celle-ci joue alors le rôle de rappel. Et l'injection de rappel faite un an plus tard devient alors excessive. Il est aussi possible d'admettre que ce phénomène est accentué par les vaccins actuels qui ont un fort pouvoir antigénique.

Une autre explication peut résider dans la date du prélèvement sanguin qui, située un mois après l'injection de rappel, peut parfaitement ne pas correspondre au sommet de la courbe de montée des A_c dans le sang.

b) La faiblesse des effectifs dans chaque tranche d'âge ne permet pas d'étude précise à ce niveau.

c) Les résultats obtenus dans cette étude ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative ($p = 0,05$) entre les populations féminine et masculine, de même entre les populations rurale et urbaine.

D - ACTION D'UNE INJECTION D'ANATOXINE CHEZ DES SUJETS DONT LE TAUX D'Ac.

ANTITETANQUES EST SUPERIEUR A 6 U.I./ml

1 - Présentation de l'étude et résultats

Parmi les personnes dont les deux injections vaccinales entraînent une élévation des Ac. antitétaniques au-dessus du taux de 6 U.I./ml, elles sont 42 à présenter ce taux élevé lors de tous les prélèvements sanguins effectués entre la vaccination et le rappel. Chez ces personnes, la vaccination a donc entraîné un taux élevé, durable, d'anticorps antitétaniques. L'injection d'anatoxine pratiquée dans ces circonstances au moment du rappel entraîne, pour 21 de ces 42 personnes, une chute de leur taux d'Ac. constatée par un titre inférieur à 6 U.I./ml lors du prélèvement sanguin fait un mois après le rappel. Pour les 21 autres personnes, le taux d'Ac. reste supérieur à 6 U.I./ml, sans qu'il soit possible de dire s'il a augmenté, diminué, ou s'il est resté égal à lui-même, puisque l'épreuve n'est que semi-quantitative.

Parmi les 21 personnes chez qui il est constaté une chute des Ac. antitétaniques un mois après l'injection de rappel, 12 ont eu un ou plusieurs prélèvements sanguins dans les mois suivants = 6 personnes retrouvent un taux d'Atc. supérieur à 6 U.I./ml, et ceci, de façon durable; alors que pour les six autres le taux plasmatique des Ac. reste sous la barre des 6 U.I./ml durant l'année de référence.

2 - Conclusions

a) Pour au moins une personne sur deux dont le plasma est riche en anticorps antitétaniques (taux supérieur à 6 U.I./ml), l'injection d'anatoxine est sans intérêt puisqu'entraînant une chute de ce taux d'anticorps, elle fait perdre la chance d'un plasma riche.

b) Cette baisse des anticorps circulants est transitoire pour une personne sur deux (elles récupèrent un taux d'Ac. supérieur à 6 U.I./ml dans les deux à quatre mois suivants). Alors qu'elle est durable pour les autres et complète durant l'année de référence.

Un essai d'explication peut être apporté par les hypothèses déjà émises dans les pages précédentes:

- Le phénomène de consommation des anticorps pour neutraliser l'antigène injecté : formation de complexe immuns.
- Le phénomène de moins bonne réponse immunitaire à l'antigène injecté.
- Possibilité de diminution des seuls anticorps précipitants?
- Possible intervention de phénomènes cellulaires?

C H A P I T R E I V

ETUDE COMPARATIVE DES REPONSES IMMUNITAIRES EN FONCTION DES INTERVALLES DE TEMPS SEPARANT LES INJECTIONS D'ANATOXINE ENTRE ELLES ET CELLES-CI DES COLLECTES DE SANG

INTRODUCTION

Comme il est dit au début de cette étude, l'organisation de cette vaccination de masse se fit selon un schéma général imposé par les données classiques habituellement reconnues en matière de vaccination antitétanique: les deux injections vaccinales sont séparées par un mois, et l'injection de rappel a lieu un an après la deuxième injection vaccinale. Enfin, les collectes de sang principales, destinées à recueillir le plus grand nombre possible de flacons de sang riches en antitoxines tétaniques, se situent un mois après la deuxième injection vaccinale ou l'injection de rappel.

Mais les contraintes de cette organisation amenèrent des variations dans ces intervalles de temps. Et l'objet de ce chapitre est d'étudier l'influence de ces variations sur les pourcentages de sujets bons répondeurs (dont le taux d'A_C est supérieur à 6 U.I./ml) obtenus lors des collectes principales, et cela en vue d'améliorer la production d'Immuno-globulines spécifiques antitétaniques.

I - REPONSES IMMUNITAIRES EN FONCTION DE L'INTERVALLE DE TEMPS SEPARANT LES INJECTIONS D'ANATOXINE TETANIQUE.

A - *ENTRE LES DEUX INJECTIONS VACCINALES*

1 - Présentation de l'étude

L'intervalle de temps séparant les deux injections d'anatoxine faites au moment de la vaccination, varie de trois à quatre semaines. Pour la majorité des personnes de l'échantillon, il est de 28 jours $\pm$ 1. Mais pour 186 personnes,

il n'est que de 21 jours $\pm$ 1.

L'objet de cette étude est de comparer le pourcentage des gens dont le taux d'Ac. est supérieur à 6 U.I./ml, un mois après la deuxième injection vaccinale, lorsque cet intervalle de temps est de 21 jours ou de 28 jours.

2 - Tableaux et diagramme

Les résultats de cette étude apparaissent dans les tableaux 27 et 28 et le diagramme XV. Les tableaux présentés, comme tous ceux de ce chapitre, ont la forme habituelle:

- ligne A : les bons répondeurs, c'est-à-dire les personnes dont le taux d'Ac. antitétaniques est supérieur à 6 U.I./ml;
- ligne B : le nombre total des donneurs de sang;
- ligne C : Pourcentage de A par rapport à B;
- ligne D : les chiffres résumant l'ensemble des hommes, d'une part, et l'ensemble des femmes d'autre part.

3 - Conclusions

a) Le pourcentage de bons répondeurs, un mois après la vaccination, est meilleur (+ 5,5 %) lorsque l'intervalle de temps séparant les deux injections vaccinales est de 21 jours $\pm$ 1 que lorsqu'il est de 28 jours $\pm$ 1. Cependant ces chiffres ne permettent pas de conclure à une différence statistiquement significative ($p = 0,05$).

b) Ce meilleur pourcentage de bons répondeurs obtenu avec un intervalle de temps de 21 jours entre les deux injections vaccinales est le fait des donneurs faisant partie des trois premières tranches d'âge masculines (de 20 à 49 ans) et de la première tranche d'âge féminine (20 à 29 ans). Pour ces quatre tranches d'âge, il existe une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) entre les résultats des deux tableaux.

c) La quatrième tranche d'âge masculine (50 - 59 ans) et les trois dernières féminines (30 - 59 ans), répètent à peu près les mêmes résultats dans les deux tableaux. Or, ces quatre dernières tranches d'âge regroupent les personnes, soit qui n'ont jamais été vaccinées, soit dont la vaccination remonte à plus de trente ans.

d) Cette étude démontre encore une fois le rôle important joué par les antécédents vaccinaux dans les variations des réponses immunitaires. Dans une population sans antécédents vaccinaux (ou dont les antécédents remontent à plus de trente ans) le pourcentage de bons répondeurs n'est pas modifié lorsque les deux injections vaccinales sont pratiquées à 21 ou 28 jours d'intervalle. Mais quand il existe des antécédents vaccinaux datant de moins de trente ans, la réponse immunitaire de cette population est variable suivant l'intervalle de temps séparant les deux injections vaccinales: lorsqu'il est de 21 jours le pourcentage de bons répondeurs est significativement plus élevé que lorsqu'il est de 28 jours ($p < 0,05$).

INTERVALLE DE TEMPS : 21 jours $\pm$ 1

TABL. 27

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	5	11	14	6	4	3	3	1
B	11	24	38	24	10	23	38	18
C	45,45 %	45,83	36,84	25,00	40,00	13,04	7,90	5,56
D	36 / 97		37,11 %		11 : 89		12,36 %	

TOTAL : 47 / 186 = 25,27 %

INTERVALLE DE TEMPS : 28 jours $\pm$ 1

TABL. 28

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	35	51	43	27	16	21	15	7
B	119	168	160	112	132	160	152	84
C	29,41 %	30,36	26,88	24,11	12,12	13,12	9,87	8,33
D	156 / 559		27,91 %		59 / 528		11,17 %	

TOTAL : 215 / 1087 = 19,78 %

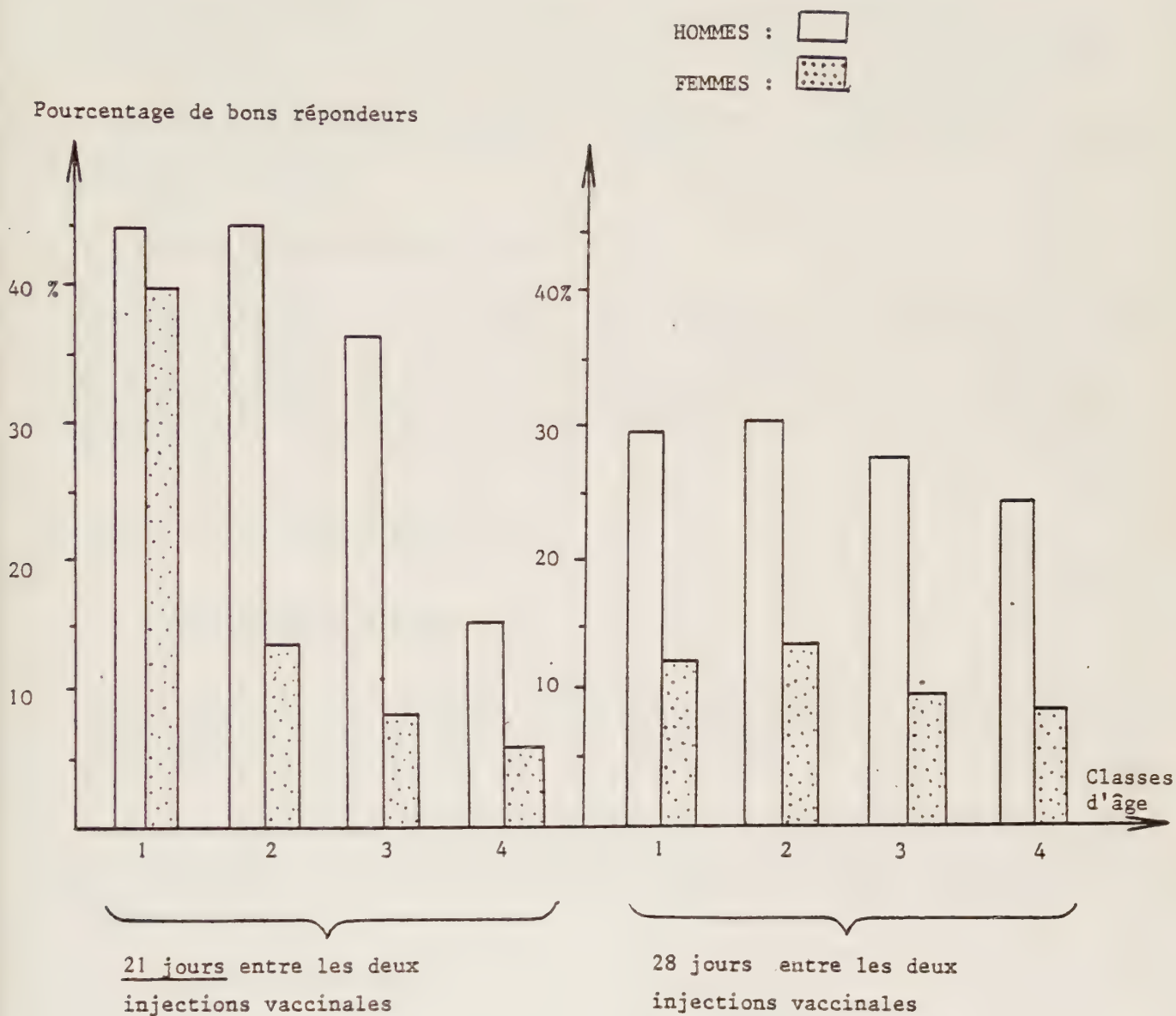


DIAGRAMME XV

e) Une étude parallèle a été menée pour vérifier si la variation de l'intervalle de temps séparant les deux injections vaccinales avait une influence sur le pourcentage de flacons riches en antitoxines (taux supérieur à 6 U.I./ml) obtenus entre les 4ème et 9ème mois suivant la vaccination.

Ce pourcentage est de 8,61 % dans l'étude générale (voir Chap. III, paragraphe B, (1) . Lorsque les deux injections vaccinales sont faites à 21 jours d'intervalle, ce pourcentage est de 12,73 % (21 flacons riches en antitoxines sur 165). Il n'est que de 7,98 % (87 flacons riches en antitoxines sur 1090) lorsque les deux injections sont séparées de 28 jours. Et la différence entre ces deux pourcentages est statistiquement significative ($p < 0,05$).

4 - Intérêt pratique de cette étude

Les résultats de cette étude conduisent à conseiller de pratiquer la vaccination antitétanique par deux injections d'IPAD.T à 21 jours d'intervalle, au lieu des 28 jours le plus souvent observés. Ceci doit entraîner une augmentation des flacons de sang riches en antitoxines obtenus, et par conséquent une augmentation de la production des Immuno-globulines spécifiques antitétaniques.

B - ENTRE LA VACCINATION ET LE RAPPEL

1 - Présentation de l'étude

L'intervalle de temps séparant la deuxième injection vaccinale de l'injection de rappel est de douze mois pour la majorité des personnes vaccinées au cours de cette campagne. Mais cet intervalle de temps est en réalité très variable, puisqu'il se situe entre six mois et quatorze mois, suivant les collectivités.

Dans cette étude, vont être comparés les pourcentages de bons répondeurs retrouvés lors de la collecte située un mois après le rappel, lorsque l'intervalle de temps deuxième injection vaccinale - injection de rappel varie de six mois à quatorze mois.

2 - Tableaux et diagrammes

Les résultats de cette étude sont consignés dans les tableaux 29, 30, 31, 32 et 33, correspondant à un intervalle de temps respectif (2ème injection vaccinale - injection de rappel) de 6 mois $\pm 0,5$, 8 mois $\pm 0,5$, 10 mois $\pm 0,5$, 12 mois $\pm 0,5$ et 14 mois $\pm 0,5$.

Le diagramme XVI représente le pourcentage global de bons répondeurs pour chaque tableau. Le diagramme XVII est le résumé graphique du tableau 33.

3 - Conclusions

a) Les résultats de cette étude ne sont donnés qu'à titre indicatif, car

TEMPS : 6 mois ± 0,5

TABL. 29

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	4	2	2	1	1	1	2	0
B	6	4	7	2	1	4	4	2
C	66,67 %	50,00	28,57	50,00	100	25,00	50,00	0
D	9 / 19		47,38 %		4 / 11		36,36 %	

TOTAL : 13 / 30 = 43,33 %

TEMPS : 8 mois ± 0,5

TABL. 30

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	0	1	1	0	0	3	0	1
B	0	2	3	2	1	6	1	1
C	/	50,00	33,33	0	0	50,00	0	100
D	2 / 7		28,57 %		4 / 9		44,44 %	

TOTAL : 6 / 16 = 37,50 %

TEMPS : 10 mois $\pm$ 0,5

TABL. 31

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	7	4	9	3	2	6	11	5
B	10	15	28	16	8	20	29	13
C	70,00 %	26,67	32,14	18,75	25,00	30,00	37,93	38,46
D	23 / 69		33,33 %		24 / 70		34,29 %	

TOTAL : 47 / 139 = 33,81 %

TEMPS : 12 mois $\pm$ 0,5

TABL. 32

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	19	26	29	16	17	23	29	30
B.	57	84	89	61	58	90	101	69
C	33,33 %	30,95	32,58	26,23	29,31	25,56	28,71	43,48
D	90 / 291		30,93 %		99 / 318		31,13 %	

TOTAL : 189 / 609 = 31,03 %

TEMPS : 14 mois $\pm$ 0,5

TABL. 33

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	6	13	7	12	4	6	10	5
B	18	40	26	23	13	19	22	9
C	33,33 %	32,50	26,92	52,17	30,77	31,58	45,45	55,56
D	38 / 107		35,51 %		25 / 63		39,68 %	

TOTAL : 63 / 170 = 37,06 %

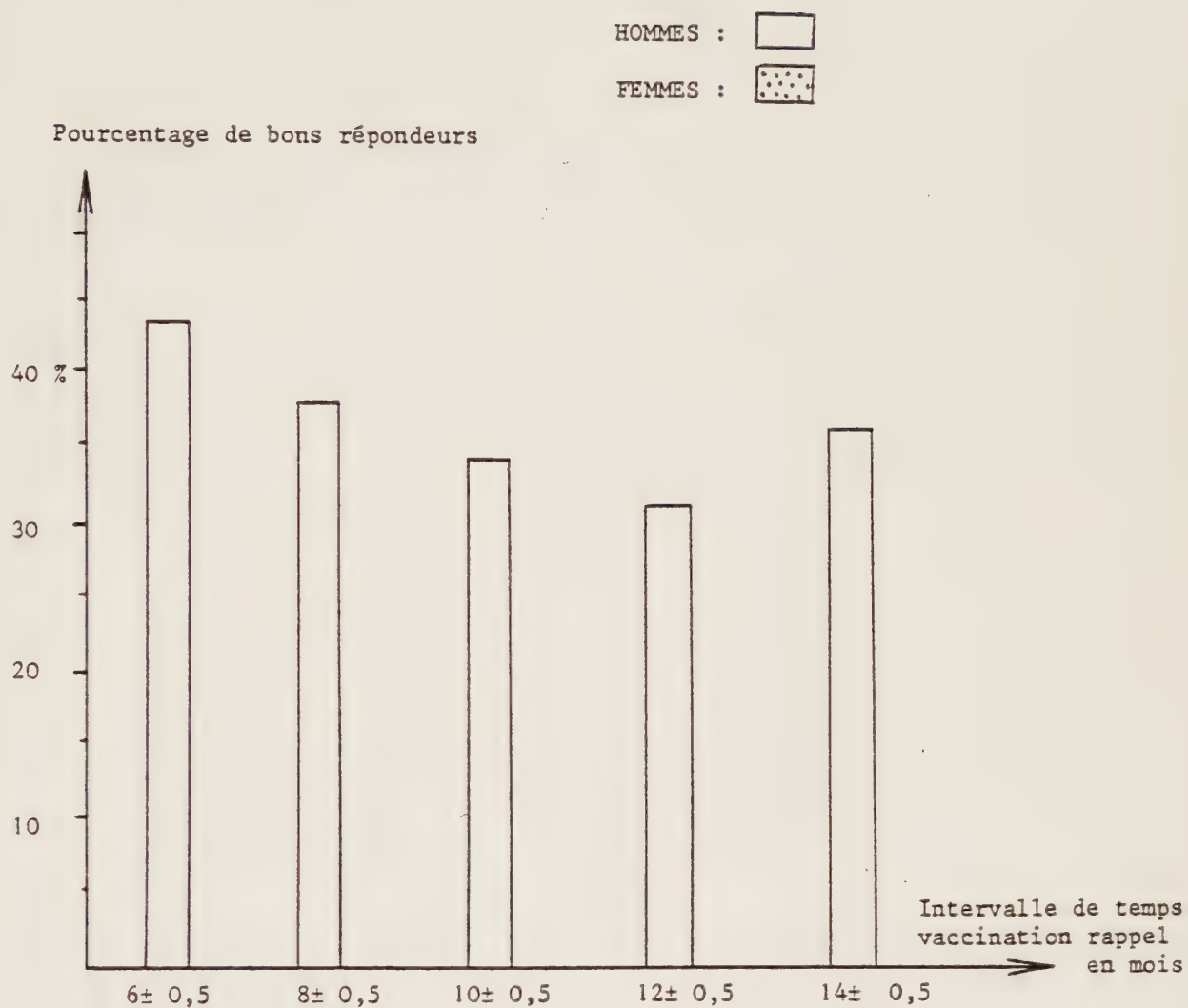


DIAGRAMME XVI

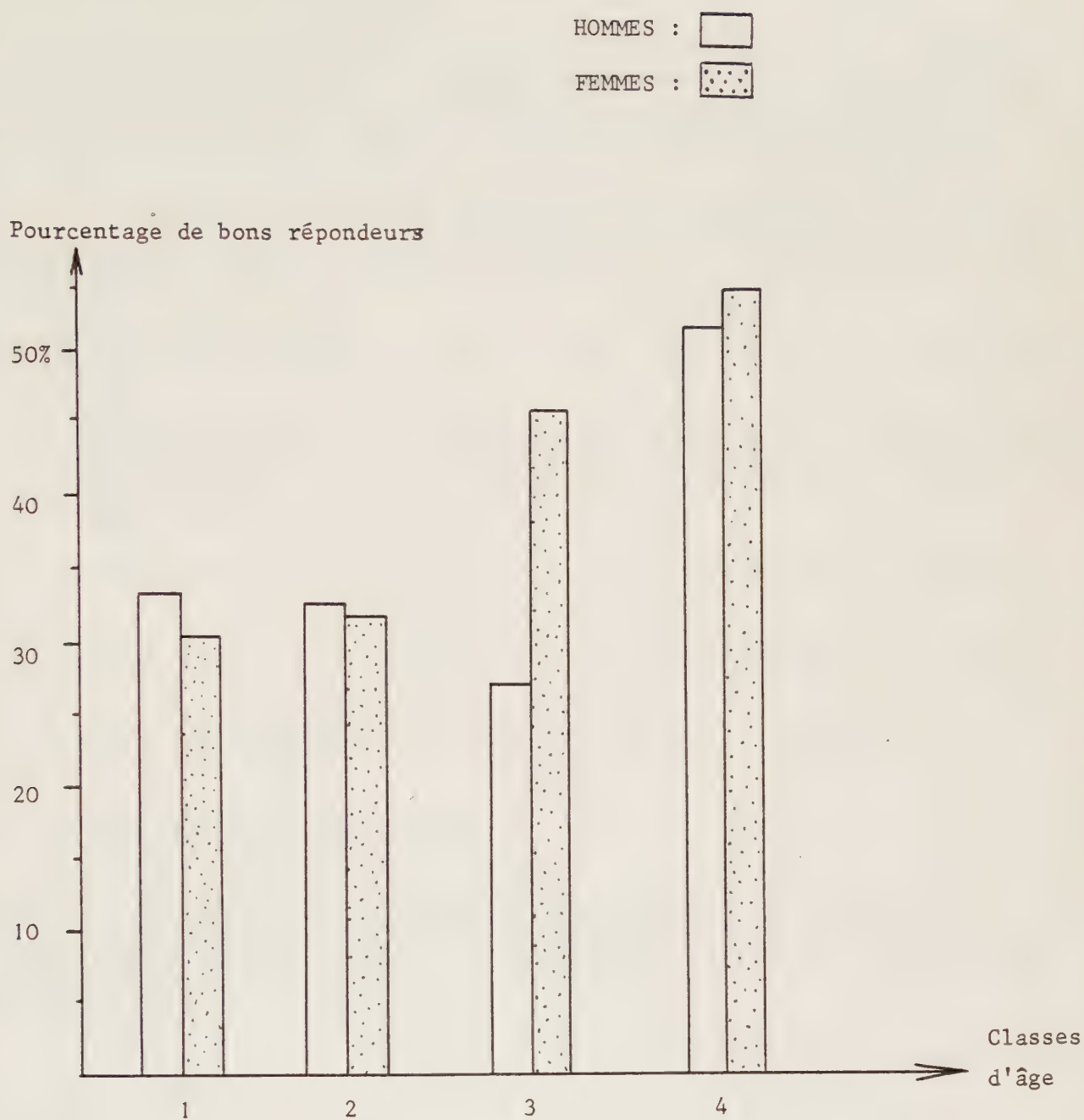


DIAGRAMME XVII

les chiffres obtenus pour chaque tableau ne permettent pas de conclure à une différence statistiquement significative ($p = 0,05$) entre eux.

b) Cependant, la comparaison des tableaux 32 et 33 et l'examen du diagramme XVII amènent, comme dans le paragraphe précédent, à faire une distinction entre les personnes sans antécédents vaccinaux (ou dont ceux-ci datent de plus de 30 ans) et les autres. Elles sont représentées par la quatrième tranche d'âge masculine (50 - 59 ans) et les trois dernières féminines (30 - 59 ans). Chez ces personnes, en effet, le pourcentage de bons répondeurs un mois après le rappel est nettement plus élevé avec un intervalle de temps vaccination - rappel de quatorze mois que lorsque cet intervalle est de douze mois. Au point de vue statistique, une différence significative est mise en évidence ($p < 0,05$) entre ces deux pourcentages.

Les autres tranches d'âge répètent les mêmes chiffres, à peu de chose près, dans les deux tableaux.

c) L'étude parallèle sur le pourcentage de flacons de sang riches en antitoxines (taux supérieur à 6 U.I./ml) obtenus entre les 4^{ème} et 9^{ème} mois suivant le rappel, a montré qu'il était plus élevé lorsque l'intervalle de temps vaccination-rappel est de quatorze mois:

. 14 mois $\pm$ 0,5 : 42 flacons riches en antitoxines sur 152 recueillis ,
soit 27,63 %;

. 12 mois $\pm$ 0,5 : 97 flacons riches en antitoxines sur 785 recueillis,
soit 12,36 %.

Il existe une différence statistiquement très significative ($p < 0,001$) entre ces deux résultats.

4 - Intérêt pratique de cette étude

Il ressort de cette étude que la production d'Immuno-globulines spécifiques humaines pourrait être augmentée de façon significative si l'intervalle de temps séparant la deuxième injection vaccinale de l'injection de rappel était passé de douze mois, généralement observés, à quatorze mois, dans les limites de l'étude faite.

II - REPOSES IMMUNITAIRES EN FONCTION DE L'INTERVALLE DE TEMPS SEPARANT L'INJECTION D'ANATOXINE DE LA COLLECTE DE SANG

Les collectes de sang ayant lieu un mois après la deuxième injection vaccinale et un mois après l'injection de rappel sont les collectes principales, car présentant les meilleurs pourcentages de bons répondeurs (taux d'Ac. antitétaniques supérieur à 6 U.I./ml). Dans cette étude, l'intervalle de temps séparant l'injection d'anatoxine de la collecte principale varie de trois à cinq semaines. Et cette variation entraîne des différences dans les réponses immunitaires.

A - TEMPS ENTRE LA 2^{ème} INJECTION VACCINALE ET LE PRELEVEMENT SANGUIN

1 - Présentation de l'étude

L'intervalle de temps séparant la deuxième injection vaccinale de la collecte principale est généralement de quatre semaines. Mais il est parfois de trois ou cinq semaines.

L'objet de cette étude est de déterminer le pourcentage de bons répondeurs à la collecte principale, lorsque celle-ci se situe à trois, quatre ou cinq semaines de la deuxième injection vaccinale.

2 - Tableaux et diagramme

Les tableaux 34, 35 et 36, et le diagramme XVIII, résument l'ensemble des résultats de cette étude.

3 - Conclusions

a) Le pourcentage de bons répondeurs est à peu près identique (une personne sur quatre), que l'intervalle de temps vaccination - collecte soit de trois ou quatre semaines. Mais lorsqu'il est de cinq semaines, ce pourcentage est fortement diminué, puisqu'il n'y a plus qu'un donneur sur sept qui soit bon répondeur. Il existe une différence hautement significative ($p < 0,001$) entre les résultats du tableau 36 et ceux des deux autres.

b) Entre les tableaux 34 et 35, les personnes sans antécédents vaccinaux, ou dont ceux-ci remontent à plus de trente ans (4^{ème} tranche d'âge masculine et 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} tranches d'âge féminines) réagissent différemment des autres. En effet, elles présentent un pourcentage de bons répondeurs plus élevé lorsque la collecte de sang a lieu vingt-huit jours après la deuxième injection vaccinale. Alors que chez les personnes ayant des antécédents vaccinaux datant de moins de trente ans, ce pourcentage est plus élevé lorsque la collecte a lieu vingt et un jours après la deuxième injection vaccinale.

Mais la modicité des échantillons de population dans chaque tranche d'âge ne permet pas de mettre en évidence une différence statistiquement significative ($p = 0,05$) entre les résultats de ces deux types de population.

4 - Intérêt pratique de cette étude

En vue d'améliorer quantitativement la production des Immuno-globulines humaines spécifiques antitétaniques:

- la collecte de sang suivant immédiatement la deuxième injection vaccinale ne doit pas avoir lieu dans un délai de temps supérieur à vingt-huit jours;
- l'influence des antécédents vaccinaux sur cette étude permet d'envisager

TEMPS : 21 jours $\pm$ 1

TABL. 34

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	6	9	9	4	4	1	2	1
B	14	21	27	18	12	15	27	12
C	42,86 %	42,86	33,33	22,22	33,33	6,67	7,41	8,33
D	28 / 80		35,00 %		8 / 66			12,12 %

TOTAL : 36 / 146 = 24,66 %

TEMPS : 28 jours $\pm$ 1

TABL. 35

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	23	33	33	20	10	14	11	7
B	66	98	106	72	59	89	92	54
C	34,85 %	33,67	31,13	27,78	16,95	15,73	11,96	12,96
D	109 / 342		31,87 %		42 / 294			14,28 %

TOTAL : 151 / 636 = 23,74 %

TEMPS : 35 jours $\pm$ 1

TABL. 36

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	7	11	8	7	2	4	3	0
B	28	48	47	27	31	48	42	19
C	25,00 %	22,92	17,02	25,93	6,45	8,33	7,14	0
D	33 / 150		22,00 %		9 / 140			6,43 %

TOTAL : 42 / 290 = 14,48 %

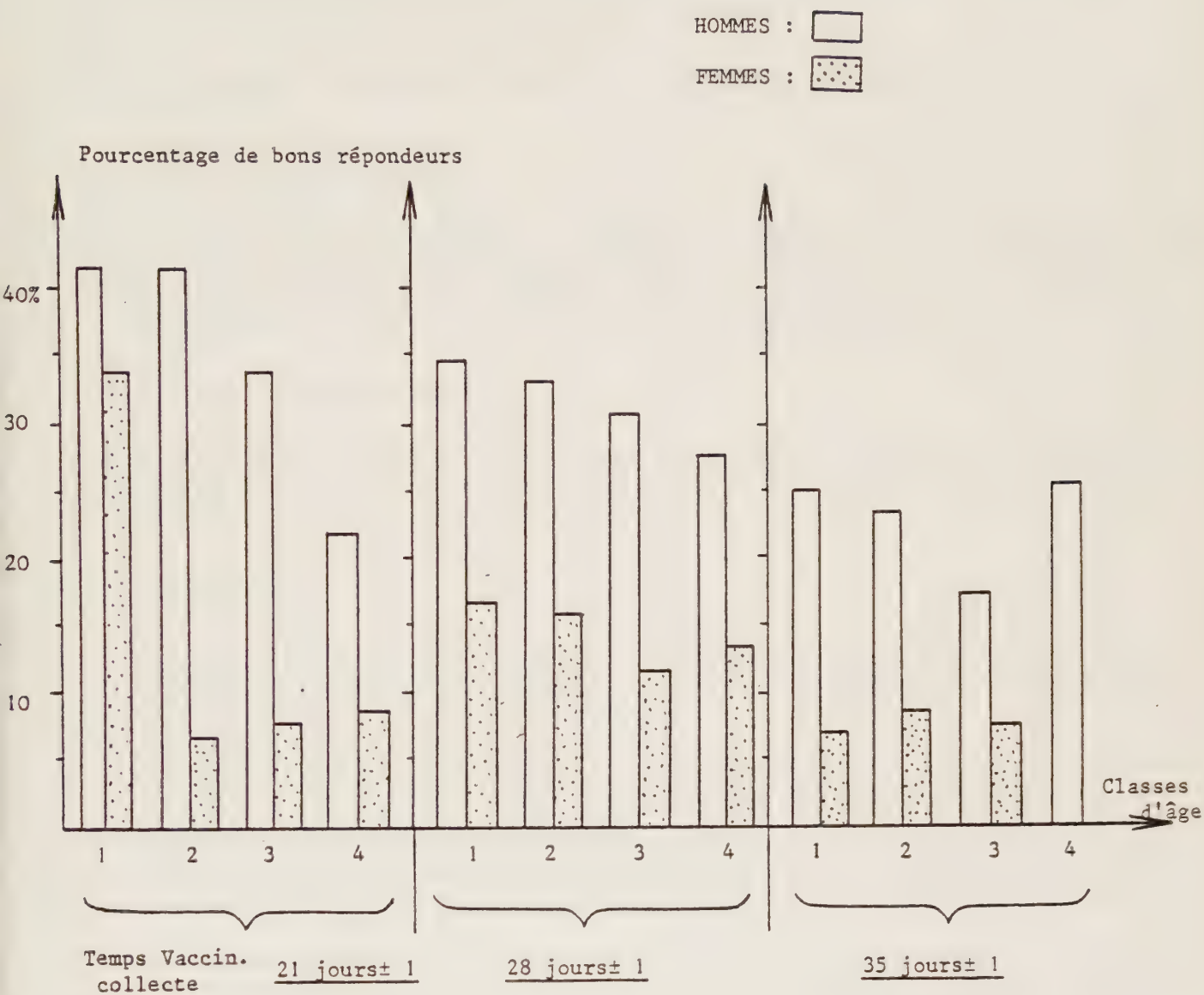


DIAGRAMME XVIII

la possibilité d'une différence entre les populations féminines et masculines, bien que cette différence n'ait pas été mise en évidence statistiquement : le meilleur intervalle de temps vaccination - collecte semble être vingt et un jours pour les collectivités à prédominance masculine, et vingt-huit jours pour celles à prédominance féminine.

B - TEMPS ENTRE L'INJECTION DE RAPPEL ET LE PRELEVEMENT SANGUIN

1 - Présentation de l'étude

L'intervalle de temps séparant l'injection de rappel de la collecte principale est variable dans cette campagne de 28 à 35 jours. Et cette étude se propose de mettre en évidence une éventuelle différence entre les pourcentages de bons répondeurs lorsque cet intervalle est de 28 ou de 35 jours.

2 - Tableaux et diagramme

Les résultats de cette étude sont consignés dans les tableaux 37 (intervalle de temps rappel - collecte : 28 jours $\pm$ 2) et 38 (35 jours $\pm$ 2) et le diagramme XIX.

3 - Conclusions

a) Les chiffres obtenus ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative ($p = 0,05$) entre les pourcentages totaux des bons répondeurs dans ces deux tableaux.

b) Mais il existe une différence entre les populations féminines et masculines. Les hommes présentent un pourcentage de bons répondeurs plus élevé lorsque l'intervalle de temps rappel - collecte est de 28 jours (différence statistique significative avec $p < 0,05$). Tandis que, pour les femmes, ce pourcentage est plus élevé lorsque l'intervalle de temps est de 35 jours (mais différence statistique non significative à $p = 0,05$).

c) Au cours de cette campagne de vaccination de masse pratiquée à LYON, l'intervalle de temps séparant l'injection de rappel du prélèvement sanguin n'est jamais inférieur à quatre semaines. Ceci n'a pas permis d'arriver aux mêmes conclusions que B. MARCHAND (27) qui, dans sa thèse, affirme que les meilleurs résultats sont obtenus avec un intervalle de temps de vingt et un jours. Peut-être cela explique-t'il les différences trouvées entre les résultats de LYON et ceux de GRENOBLE?

4 - Intérêt pratique de cette étude

Aucun enseignement net, sur le plan pratique, ne peut être tiré de cette étude. Seule une suggestion peut être émise: celle de faire un essai de prélèvement sanguin trois semaines après l'injection de rappel, sur une série limitée de donneurs, pour vérifier si les résultats obtenus correspondent à ceux donnés par B. MARCHAND dans sa thèse (68,44 % de bons répondeurs, dans ce cas).

TEMPS : 28 jours $\pm$ 2

TABL. 37

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	40	44	47	28	17	30	43	27
B	98	140	141	87	63	105	124	83
C	40,82 %	31,43	33,33	32,18	26,98	28,57	34,68	32,53
D	159 / 466		34,12 %		117 / 375		31,20 %	

TOTAL: 276 / 841 = 32,82 %

TEMPS : 35 jours $\pm$ 2

TABL. 38

	H O M M E S				F E M M E S			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
A	5	5	10	6	9	9	11	14
B	20	35	40	19	26	29	32	22
C	25,00 %	14,29	25,00	31,58	34,62	31,03	34,38	63,64
D	26 / 114		22,81 %		43 / 109		39,45 %	

TOTAL : 69 / 223 = 30,94 %

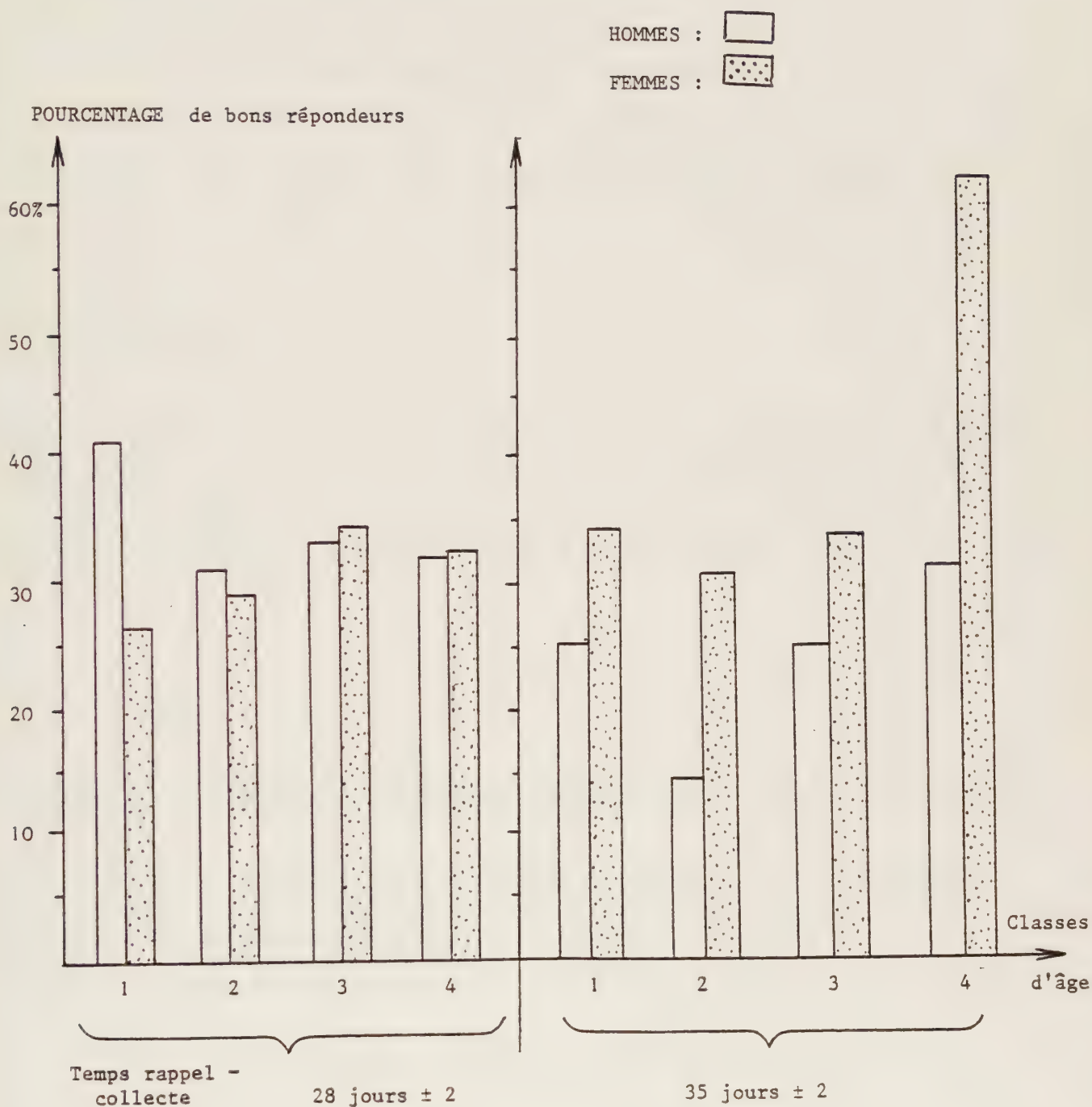


DIAGRAMME XIX

C H A P I T R E V

ETUDE DES REPONSES IMMUNITAIRES

EN FONCTION DES GROUPES SANGUINS

A.B.O. ET RHESUS DES PERSONNES VACCINEES

I - PRESENTATION DE L'ETUDE

De façon à vérifier si les groupes sanguins dans les systèmes A.B.O. et RHESUS ont une influence sur les réponses immunitaires, l'ensemble des sujets bons répondeurs sont classés en fonction de leur groupe sanguin. Les chiffres de cette étude apparaissent dans le tableau 39. Le tableau 40 permet une comparaison avec l'ensemble de la population française, puisqu'il représente la répartition générale des groupes sanguins en France (établie par le C.N.T.S. de PARIS).

II - CONCLUSION

Les chiffres correspondant dans les deux tableaux sont très voisins, et aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence entre eux ($p = 0,05$).

Par conséquent, les groupes sanguins dans les systèmes A.B.O. et RHESUS ne jouent aucun rôle dans les réponses immunitaires, comme l'avait constaté B. MARCHAND, dans sa thèse (27).

REPARTITION DES BONS REPONDEURS SELON LEUR GROUPE SANGUIN

TABL. 39

Gr. A.B.O.	Gr. A		Gr. B		Gr. A.B.		Gr. O		Total	%
Rh. +	247	39,77 %	43	6,92 %	17	2,73 %	209	33,66 %	516	83,09
Rh. -	36	5,80 %	10	1,61 %	6	0,97 %	53	8,53 %	105	16,91
Total	283		53		23		262		621	
%	45,57		8,54		3,70		42,19			

REPARTITION GENERALE DES GROUPES SANGUINS EN FRANCE

(d'après le C.N.T.S. de PARIS)

TABL. 40

Gr. A.B.O.	Gr. A	Gr. B	Gr. A.B.	Gr. O	TOTAL
Rh. +	38,1 %	6,2 %	2,8 %	37,0 %	84,1 %
Rh. -	7,2 %	1,2 %	0,5 %	7,0 %	15,9 %
TOTAL	45,3 %	7,4 %	3,3 %	44,0 %	

CHAPITRE VI

PERSPECTIVES D'AVENIR

Cette étude faite sur la vaccination de masse organisée par le C.R.T.S. de LYON est une étude rétrospective qui, par définition, a permis de constater des faits bruts, de les analyser et d'émettre des hypothèses pour tenter de les expliquer. Mais, dans une telle étude, aucune action n'est possible sur ces faits pour essayer d'éliminer les inconnues.

D'où l'intérêt que pourrait présenter un travail prospectif, orienté sur tel ou tel point particulier ressortant de cette étude, comme la réponse immunitaire tardive à l'injection d'anatoxine, par exemple.

Au terme de cette thèse, il est proposé un schéma d'organisation de ce travail.

I - LES BUTS DE CE TRAVAIL

a) Prouver l'existence des phénomènes constatés dans cette thèse:

- la réponse immunitaire tardive à l'injection d'anatoxine;
- la chute d'un taux plasmatique élevé d'antitoxines tétaniques, entraînée par une injection d'anatoxine de rappel.

b) Tenter de démontrer l'origine de ces phénomènes. Elle peut être de trois types:

1. L'antigène: ces phénomènes particuliers peuvent être dûs à l'antigène utilisé dans cette étude. Ce travail prospectif nécessite donc des études parallèles avec des antigènes différents.

2. Sujets immunisés. Pour chaque individu participant à ce travail, il sera fait une recherche précise de:

- groupage sanguin autre que A.B.O.
- groupage HLA.
- groupage haptoglobine,

α_1 antitrypsine... etc.

3. Réponse immunitaire: les phénomènes particuliers observés sont peut-être

liés à des variations qualitatives et non quantitatives de la réponse immunitaire.

- Immunité humorale:

- . Recherche des complexes immuns Ag-Ac dans le sang des sujets chez qui le rappel entraîne une chute du taux d'anticorps, par exemple.
- . Mise en évidence distincte, chez ces sujets, des Ac. précipitants et des Ac. neutralisants.

- Immunité cellulaire:

Numération des cellules lymphocytaires pour établir le rapport T/B, de façon à mettre en évidence une éventuelle intervention des phénomènes cellulaires dans la production d'anticorps.

II - L'ECHANTILLON DE POPULATION

A - CRITERES DE CHOIX

Les critères les plus stricts devront être retenus pour la sélection de l'échantillon de population sur lequel doit porter cette étude. Plus l'échantillon sera homogène, plus rares seront les variables pouvant influencer ou même fausser les résultats.

Ainsi les personnes de cet échantillon devront:

- être en bonne santé,
- être du même sexe,
- avoir le même âge, à un an près,
- ne pas avoir eu la vaccination antitétanique complète ou une injection de rappel pendant dix ans,
- avoir le même type d'habitat: rural ou urbain,
- être facilement disponibles pour les différents prélèvements sanguins.

Une population semble répondre assez bien à l'ensemble de ces critères: les jeunes gens en formation dans les écoles militaires ou certaines écoles civiles.

B - EFFECTIFS DE L'ECHANTILLON

Cette étude, pour répondre au double but qu'elle s'est fixée doit se dérouler en deux étapes, nécessitant chacune des échantillons dont les effectifs sont différents:

1 - La première étape, s'attachant à prouver l'existence des phénomènes recherchés, ne réclame que des effectifs assez réduits. Trois groupes d'une cinquantaine de personnes suffisent pour mettre en évidence l'existence ou non de ces phénomènes avec trois types de vaccins différents:

- l'anatoxine brute,
- l'anatoxine purifiée adsorbée sur phosphate de calcium: IPAD.T. (Pasteur)
- éventuellement, troisième type de vaccin, à définir.

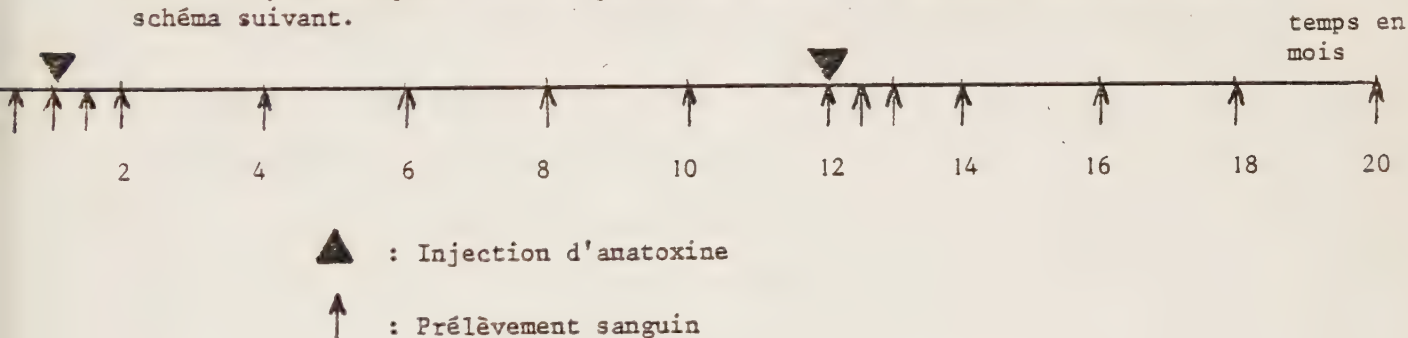
La distribution de ces trois préparations vaccinales doit se faire par tirage au sort, selon la technique en double aveugle.

2 - La deuxième étape consiste en l'étude fine des phénomènes observés et demande alors des effectifs de l'ordre de 300 à 400 personnes, étant donné le faible pourcentage de sujets concernés par les phénomènes en question.

III - ORGANISATION DE CE TRAVAIL

A - PRELEVEMENTS SANGUINS

De façon à suivre avec précision l'évolution du taux plasmatique des anticorps antitétaniques, chez les sujets de cette étude, il convient de faire des prélèvements systématiques. Ceux-ci pourraient avoir la fréquence indiquée dans le schéma suivant.



Le temps 0 est le jour de la première injection d'anatoxine.

B - EXAMENS A PRATIQUER

Sur les premiers échantillons de sang prélevés seront pratiqués les groupages divers, vus précédemment.

C - TECHNIQUES DE DOSAGE

- Le stockage des échantillons sanguins recueillis se fera à - 30° C, pour que tous les examens soient pratiqués dans les mêmes conditions.
- Il sera choisi une méthode de dosage quantitatif des anticorps antitétaniques, telle que l'hémagglutination passive ou l'agglutination passive avec particules de latex. Seuls les échantillons de sang dont les résultats ne correspondent pas à ceux attendus, subiront une autre méthode de dosage: méthode de neutralisation de la toxine "in vivo" chez l'animal, qui met en évidence les Ac neutralisants.

IV - FICHES INDIVIDUELLES

Il semble intéressant de prévoir des fiches individuelles pour faire apparaître de façon précise les antécédents vaccinaux.

A - PENDANT LES DEUX PREMIERES ANNEES DE LA VIE

1 - Vaccination antitétanique

- Complète (3 injections + Rappel d'un an) ou incomplète, ou absente;
- Vaccin simple ou associé. Donner le type d'association, s'il y a lieu.

2 - Autres vaccinations:

- Diphtérie : . complète ou incomplète
. simple ou associée.
- Poliomyélite : . complète ou incomplète
. simple ou associée.
- Coqueluche
- Variole : positive ou non.
- Rougeole
- B.C.G. :
 - . Une seule vaccination et Cuti positive en permanence;
 - . Nécessité de plusieurs B.C.G. Combien? La cuti est-elle actuellement positive?
- Autres vaccinations.

B - PENDANT LE RESTE DE LA VIE

1 - Rappels antitétaniques

- . Nombre de rappels et dates
- . Vaccins simples ou associés.

2 - Autres rappels:

Diphtérie - Poliomyélite - Variole - Autre.

3 - Vaccinations militaires.

CONCLUSIONS GENERALES

Cette étude, portant sur 3.180 personnes ayant toutes subi la vaccination antitétanique et le rappel d'un an, par un type unique de vaccin (IPAD.T. de l'Institut Pasteur) a enregistré leur réponse immunitaire lors de tous les prélèvements sanguins effectués chez ces personnes dans les deux années suivant la deuxième injection vaccinale.

- 1 - Il est démontré le succès de la politique de vaccination extensive adoptée par le C.R.T.S. de LYON pour couvrir les besoins régionaux en Immuno-globulines spécifiques antitétaniques humaines.

L'intérêt de cette politique est de contribuer à la solution du problème de fond, posé par le tétanos en France, en augmentant la couverture immunitaire individuelle dans la population générale: à ce jour, 50.000 personnes de la région lyonnaise, dont la moitié, seulement, de donneurs de sang, ont été vaccinées dans le cadre de cette vaccination de masse, depuis sa mise en place.

- 2 - Il est apporté la confirmation de l'efficacité du mode vaccinal utilisé: deux injections de vaccin IPAD.T à un mois d'intervalle, et une injection de rappel un an après. La suppression de la troisième injection vaccinale ne semble pas modifier les réactions immunitaires dans la population générale.

Sur l'ensemble des flacons de sang recueillis par le C.R.T.S. de LYON (150.000/an), le pourcentage de flacons dont le taux d'antitoxines tétaniques est supérieur à 6 U.I./ml est passé de 0,4 % avant la mise en place de cette vaccination de masse, à près de 6 % actuellement.

- 3 - Il est constaté une différence entre les réactions immunitaires des hommes et des femmes, après la vaccination. Sur quatre personnes qui présentent un taux d'Ac. antitétaniques supérieur à 6 U.I./ml, il y a trois hommes pour une femme. Cette différence disparaît après l'injection de rappel.

- 4 - Il est mis en évidence des réponses immunitaires particulières:

- Réponse immunitaire retardée après l'injection d'anatoxine. Elle s'observe chez 8 % de la population générale après l'injection de rappel: le taux d'Ac. antitétaniques ne devient supérieur à 6 U.I./ml qu'à partir du quatrième mois.

- Sur les 42 personnes de cette étude pour qui les deux injections vaccinales ont entraîné un taux d'Ac. antitétaniques constaté supérieur à 6 U.I./ml lors de tous les prélèvements sanguins effectués entre la vaccination et le rappel, il y en a une sur deux chez qui l'injection de rappel entraîne une chute de ce taux d'Ac. Cette chute est soit transitoire, soit durable.
- 5 - Enfin, il est proposé un calendrier des injections d'anatoxine et des collectes de sang qui, dans les limites de cette étude, semble donner les meilleurs résultats:
 - la vaccination doit se faire par deux injections d'IPAD.T. à 21 jours d'intervalle;
 - l'injection de rappel doit avoir lieu 14 mois après la deuxième injection vaccinale;
 - la collecte de sang suivant la vaccination doit avoir lieu dans un délai ne dépassant pas quatre semaines.

Le Président de la Thèse :

Dr BERTOYE

Le Directeur de l'U.E.R. LYON-NORD

Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 7 Février 1978

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE CONSULTÉE

1 - ANONYME -

"Antitoxin in treatment of Tetanus".
The Lancet - 1976 - May 1.

2 - ANONYME -

Epidemiology - Tetanus.
British Medical Journal - 1977 - September 17.

3 - ARCADIO F., FABRY J., SEPETJIAN M., DURIN A. -

La prophylaxie du tétanos au Service de Porte de l'Hôpital
Edouard Herriot.
Les Cahiers Médicaux Lyonnais, 1971 - 47, n° 27, 2957-2960.

4 - ARNAUD Ph., CHARMEAU A., BOLOT J.F., FOURNIER G. -

Exploration de la sérothérapie intrathécale dans le tétanos
par la méthode des traceurs nucléaires.
Comptes-rendus de la 4ème Conférence Internationale sur le
Tétanos. DAKAR - SENEGAL, 6.12/4/1975.

5 - ATRAKCHI S.A., WILSON D.H. -

Who is likely to get tetanus.
British Medical Journal. 1977, January 15.

6 - BOLOT J.F., CANTON Ph., CARDINAUD J.P., STELLMANN C., TRIAU R. -

Sérothérapie intrathécale par gamma-globulines humaines anti-
tétaniques: étude randomisée de 87 cas.
Comptes-rendus de la 4ème conférence internationale sur le
Tétanos. DAKAR - SENEGAL - 6/12/4/1975.

7 - BONA C., EYQUEM A. -

La régulation, par des cellules suppressives, de la prolifération
blastique spécifique provoquée par l'anatoxine tétanique chez
l'homme.
Ann. Immunol. (Inst. PASTEUR), 1977, 128 C, 59-60.

8 - BOULOS M. -

Intérêt de la diffusion de la vaccination antitétanique à
partir des Services d'urgence chirurgicale.
Thèse, LYON, 1974.

- 9 - D'ARCA S.V., D'ARCA SIMONETTI A., VESCIA N., MASTROENI I., MELINO C.,
BELLANTE DE MARTIIS G. -

Stato immunitario nei confronti del rischio tetanigèno.
Nota I: Indagine di base su 1067 soggetti di sesso maschile.
Nuovi Ann. Ig. Microbiol. Ital. Nov. Déc. 1973, 24, n° 6, 359-394.

- 10 - D'ARCA S.V., D'ARCA SIMONETTI A., BELLANTE DE MARTIIS G., VESCIA N.,
MASTROENI J., MELINO C. -

Stato immunitario nei confronti del rischio tétanigèno.
Nota II: Immunità indotta da una dose di richiamo in una
popolazione maschile previamente controllata.
Nuovi Ann. Ig. Microbiol. Ital., Mar-Apr. 1974, 25, n° 2, 83-119.

- 11 - DESORMEAU J.P., BEDOT, GIRARD O., CORVAZIER R.-

Vaccination des Equidés contre le tétanos avec une anatoxine
purifiée adsorbée sur phosphate de calcium, sous le volume de 1 ml,
utilisée en Médecine Humaine et présentée en seringue à usage
unique.
Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 1974, 6, 273-278.

- 12 - DONDIN J.P. -

Incidents et accidents causés par l'anatoxine et l'antitoxine
antitétanique.
Pathogénie et nouvelles hypothèses étiopathogéniques.
Communication personnelle.

- 13 - DOUCET J.M. -

La population et la prévention antitétanique. A propos d'une
enquête d'opinion (1.000 questionnaires) réalisée dans la
banlieue lyonnaise.
Thèse, Université Claude Bernard, LYON I, 3 mai 1973.

- 14 - EDSALL G., ELLIOT M.W., PEEBLES T.C., LEVINE L., ELDRGD M.C. -

Excessive use of Tetanus Toxoïd Booster.
JAMA, 1967, 202, n° 1, 111-113.

- 15 - EDSALL G., WHITE W.G., SMITH J.W.G. -

Duration of immunity after tetanus vaccination.
The Lancet, 1973, October 27.

- 16 - ENTWISTLE C.C., ELDRIDGE P.L. -

The selection of Plasma for the preparation of antitetanus
Immunoglobulin.
Vox Sang, 1973, 25, n° 3, 240-244.

17 - EYQUEM A., BONA C. -

Studies of Tetanus Toxoïd induced Blast transformation of Lymphocytes of immunized healthy Donors.
Clinical Immunology and Criminology - 1977, 7, 1-9.

18 - FARA G.M., GALLI M.G., RIBERD M.L. -

Studio dell'immunità antitetanica su campioni di popolazione italiana.
Nota I : considerazioni épidémiologiche sul tétano in Italia e descrizione della tecnica adottata per le indagini sieroeépí-demiologiche.
Ann. Sclavo, 1974, 16, n° 6, 477-598.

19 - FEVRIER M., BONA C., EYQUEM A., LIACOPOULOS -

Inhibition of mixed Lymphocyte reactions in humans after immunization with Tetanus Toxoïd.
Transplant, 1977, 23, 199-209.

20 - FOLIGUET P. -

Le TETANOS, 3ème partie: Vaccination .
Journ. Méd. de STRASBOURG, 1970, 4, 325-331.

21 - GROBUI S. -

Sérum ou Anatoxine tétanique.
La Revue du Praticien, 1974, 51, 4.505-4511.

22 - GROBUI S., DESORMEAU J.P., GIRARD O., GOULON M. -

Les Ac. antitétaniques au cours du Tétanos.
Comptes-Rendus de la 4ème conférence internationale sur le Tétanos, DAKAR - SENEGAL, 6.12/4/1975.

23 - ILDIRIM I -

Principes du traitement du Tétanos.
Comptes-rendus de la 4ème Conférence internationale sur le Tétanos - DAKAR - SENEGAL, 6.12/4/1975.

24 - INT. SYMPOSIUM ON ADJUVANTS OF IMMUNITY - UTRECHT, 1966 -

Etudes sur le phosphate de calcium comme adjuvant de l'immunité.
Symp. Series immunobio. Standard., Karger, Basel/ New-York.
1967, 6, 77-88.

25 - KIELMANN A.A., UBERDI I.S., CHANDRA R.K., MEHRA V.L. -

The effect of nutritional status on immune capacity and immune responses in preschool children in a rural community in India.
Bull. Organis. Mond. Santé, Suisse, 1976, 54, n° 5, 477-483.

- 26 - MAKSIMOVA N.M., BASOVA N.N. -

Duration and intensity of Tetanus immunity in children inoculated with combined preparations.

Zurnal Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. S.S.S.R., 1974, 8, 118-123.

- 27 - MARCHAND B. -

Une campagne de vaccination antitétanique en vue de la préparation d'immunoglobulines.

Thèse, Université scientifique et médicale, GRENOBLE, 18 mars 1977.

- 28 - PONTES A. -

Le Tétanos: Epidémiologie - Prévention.

Thèse, Faculté de Médecine, LYON, 1962.

- 29 - RELYVED E.M., MARTIN R., RAYNAUD M., DAMAS J.P., THEROND Cl., HENOCQ E., ROMAIN F., TURPIN A., CEOLIN G., CHEVE J., DIGEON M., CHEYROUX M. -

Le phosphate de calcium comme adjuvant dans les vaccinations chez l'homme.

Ann. Inst. Pasteur, 1969, 116, 300-325.

- 30 - RELYVED E.M., MARTIN R., RAYNAUD M., HENOCQ E., DAMAS J.P. -

Résultats de vaccination avec des antigènes adsorbés sur phosphate de calcium.

Progr. immunobiol. Standard, Karger, Basel/München/New-York, 1970, 4, 540-547.

- 31 - RIVDALEN A., POULETTY J. -

Prophylaxie antitétanique d'urgence et responsabilité médicale.
Le Concours médical, 25 juillet 1970, 6397-6404.

- 32 - SANDERS R.K.M., BALRAJ M., REGINALD J., PEACOCK M.L. -

Intrathecal antitetanus serum (horse) in the treatment of Tetanus.
The Lancet, 1977, May 7.

- 33 - SGOURIS J.T. -

The detection and quantitation of Diphtheria and tetanus antibodies in human plasma or serum by counterelectrophoresis.
Vox Sang, 1972, 22, 359-361.

- 34 - SOHIER R. -

Prophylaxie spécifique du Tétanos.
Le Concours Médical, 1967, 10 juin, 4515-4522.

- 35 - TOUVET D. -

Le Tétanos dans le Jura en France. Enquête de 1960 à 1970.
Essai d'une prophylaxie efficace.
Thèse, Faculté de Médecine de STRASBOURG, 1972.

36 - TRINCA J.C. -

Antibody response to successive booster doses of Tetanus toxoid
in adults.
Infect. and Immun., July 1974, 1-5.

37 - TRINCA J.C. -

Immunity to tetanus in Victoria, 1973.
Med. J. Austral., 1974, 2, 595-598.

38 - VACHON F., GIBERT C., TREMOLIERES F., MANUEL C., HUAULT G., VIC-DUPONT V. -

Traitement intensif du Tétanos aigü généralisé.
Comptes-rendus de la 4ème conférence internationale sur le
Tétanos. DAKAR - SENEGAL, 6.12/4/1975.

39 - VIC-DUPONT V., VACHON F., GAUDEBOUT C., MANUEL C., TREMOLIERES F., GIBERT C. -

Essai en double aveugle de gamma-globulines humaines antitétaniques par voie I.V. dans le traitement du tétanos généralisé.
Comptes-rendus de la 4ème conférence internationale sur le
Tétanos, DAKAR - SENEGAL, 6.12/4/1975.

40 - ZARDI O., NOBILI G., ADORISIO E. -

Considerazioni sulla vaccino profilassi antitétanica.
Riv. méd. aeron. e sp. , 1974, 37, 7-20.

